T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM TANISI ALAN GEBELERDE LİPOKALİN-2 VE İNFLAMASYON MEDİATÖRLERİ DÜZEYLERİ VE DÜZEYLERİN HASTALIĞIN ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİ

Dr. Ömer KADIRHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

HİPEREMEZİS GRAVİDARUM TANISI ALAN GEBELERDE LİPOKALİN-2 VE İNFLAMASYON MEDİATÖRLERİ DÜZEYLERİ VE DÜZEYLERİN HASTALIĞIN ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİ

Dr. Ömer KADIRHAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Özhan ÖZDEMİR

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca zengin bilgi ve deneyimi ile hiçbir zaman katkısını esirgemeyen, mesleki duruşu ile bizlere örnek olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Melike DOĞANAY'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, deneyimi, çalışma azmi ve etik duruşuyla her zaman örnek aldığım; hekimlik sanatını icra ediş biçimiyle bu kutsal mesleği bana sevdiren, mesleki yaşamımda daima rehber kabul edeceğim Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu, tezimin hazırlanma sürecinde de bilgi ve tecrübesiyle yolumu aydınlatan, her aşamada destek ve teşviklerini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR'e,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarıma, mesleki eğitimimde sabrı ve özverisiyle üzerimde çokça emeği olan uzmanlarıma, asistanlık süresince beraber çalıştığım eş kıdemlerim ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında yanımda olan, sevgilerini ve desteklerini her daim hissettiren değerli kardeşlerim, Gökhan KADIRHAN, Hakan KADIRHAN ve Bedirhan KADIRHAN'a

Bugüne gelmemde en çok emeği geçen, hayata gözlerimi açtığım ilk andan itibaren bana bildiğim her şeyi öğreten annem Nezahat KADIRHAN ve babam Burhan KADIRHAN'a,

Bu uzun ve zorlu yolculukta, her adımda yanımda olan; umutlarımı, kaygılarımı, sevinçlerimi ve mücadelemi gönülden paylaşan; düşerken kaldıran, susarken anlayan, en kıymetli sırdaşım, yol arkadaşım,meslektaşım ve varlığıyla her daim güç veren değerli eşim Dr. İdil AKALIN KADIRHAN'a sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer KADIRHAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. GEBELİKTE BULANTI VE KUSMA 3
2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji 3
2.1.2. Etiyoloji: Gebelikte Bulantı ve Kusmanın Nedenleri 3
2.2. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM 11
2.2.1. Tanım ve Klinik Özellikler 11
2.2.2. Hiperemezis Gravidarum: Etiyoloji ve Patogenez 13
2.2.3. AYIRICI TANILAR 16
2.2.4. Tedavi ve Yönetim 18
2.2.5. Komplikasyonlar ve Maternal-Fetal Sonuçlar 20
2.3. İNFLAMASYON 23
2.3.1. İnflamasyonun Tanımı ve Genel Önemi 23
2.3.2. İnflamasyon Mediatörleri: Temel Bileşenler 25
2.3.3. Hematolojik İnflamasyon Belirteçleri ve Klinik Kullanımları 27
2.4. LİPOKALİNLER 35
2.4.1. Lipokalinlerin Genel Özellikleri 35

2.4.2. Lipokalin-2 37
3. GEREÇ VE YÖNTEM 46
3.1. Etik Kurul Onayı 46
3.2. Çalışma Popülasyonu 46
3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri 46
3.4. Çalışmaya Alınmama Kriterleri 47
3.5 Çalışma Protokolü ve Methodu 48
3.6.İstatistiksel Yöntem 49
4. BULGULAR 51
5. TARTIŞMA 64
6. SONUÇ 72
7. EKLER 74
8. ÖZGEÇMİŞ FORMU 76
9. KAYNAKÇA 77

KISALTMALAR

ACOG : Amerikan Kadın Doğum ve Jinekoloji Derneği

AUC : Area under curve

BMI :Vücut kitle indeksi

CBT : Bilişsel davranış terapisi

CRP : C-reaktif protein

CTZ : Kemoreseptör tetikleme bölgesi

DAMPs : Dangers-associated molecular patterns

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ESR : Eritrosit sedimantasyon hızı

FMF : Ailesel Akdeniz Ateşi

GDM : Gestasyonel Diabetus Mellitus

H.PLORİ : Helicobakter Pylori

hCG : Human Koryonik Gonadotropin

HG : Hiperemezis Gravidarum

IL-10 : İnterlökin-10

IL-17 : İnterlökin-17

IL-1β : İnterlökin-1 beta

IL-6 : İnterlökin-6

IL-8 : İnterlökin-8

IUGR : İntrauterin gelişme geriliği

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LCN2 :Lipokalin-2

LPS : Lipopolisakkarit

LRP2 : Megalin

LTB4 : Lökotrien b4

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1

MLR :Monosit lenfosit oranı

MMP-9 : Matrix metalloproteinaz-9

NGAL : Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

NK : Doğal öldürücü hücreler

NLR :Nötrofil lenfosit oranı

NO : Nitrik oksit

PGE2 : Prostoglandin E2

PLR :Platelet lenfosit oranı

PRR : Patojene ait moleküler desen tanıma reseptörleri

PUQE :Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea

RA : Romatoid Artrit

RBP4 : Retinol bağlayıcı protein 4

ROC : Receiver-operating Characteristic

ROS : Reaktif oksijen türleri

SIRS : Sistemik inflamatuar yanıt sendromu

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

TBG : Tiroid Bağlayıcı Globulin

TGF- β :Transforming growth faktör-beta

TLR : Toll-like reseptör

TNF-α : Tümör nekroz faktörü-alfa

TPN : Total paranteral beslenme

TREG : Regülatör T hücreleri

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) Skor Tablosu 13
Tablo 2. Hiperemezis Gravidarum Ayırıcı Tanıları 17
Tablo 3. Hematolojik Belirteçlerin Klinik Kullanım Alanları 34
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları..... 51
Tablo 5. Hiperemezis Gravidarumlu olmayan gebeler ile Hiperemezis Gravidarumlu olan gebelerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması..... 52
Tablo 6. Hiperemezis Gravidarumlu olmayan gebeler ile Hiperemezis Gravidarumlu olan gebelerin kan parametrelerinin karşılaştırılması. 53
Tablo 7. Nötrofil, NLR ve LCN2 düzeylerinin ROC analizleri. 54
Tablo 8. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması. 57
Tablo 9. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların kan parametrelerinin karşılaştırılması. 59
Tablo 10. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların keton pozitiflik sayılarının karşılaştırılması. 61
Tablo 11. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin keton pozitifliği varlığına göre kan parametrelerinin karşılaştırılması..... 61
Tablo 12. Hiperemezis Gravidarumu olan gebelerin kan parametrelerinin toplam PUQE skoru ile korelasyonu. 62

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kanın Hücresel Elemanları 29
Şekil 2. Lipokalin molekülünün sekonder yapısını gösteren şematik temsili 36
Şekil 3. Nötrofil değerinin ROC analizi. 55
Şekil 4. NLR değerinin ROC analizi. 56
Şekil 5. Lipokalin-2 değerinin ROC analizi. 57

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışma, Hiperemezis Gravidarum (HG) tanısı alan gebelerde serum Lipokalin-2 (LCN2) düzeyleri,hematolojik inflamasyon belirteçleri olan nötrofil, monosit, lenfosit ve platelet değerleri,bunlardan türetilen NLR (nötrofil/lenfosit oranı), PLR (platelet/lenfosit oranı) ve MLR (monosit/lenfosit oranı) arasındaki ilişkiyi incelemeyi; bu parametrelerin HG'nin klinik şiddeti ile olan bağlantısını değerlendirmeyi ve elde edilen bulgular doğrultusunda, söz konusu biyobelirteçlerin tanı ve prognoz sürecine katkı sağlayabilecek potansiyelini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 16.07.2024 – 15.04.2025 tarihleri arasında yürütülen, prospektif vaka-kontrol tasarımına sahip bir klinik araştırmadır. Araştırma için 11.07.2024 tarihli 2024/13 sayılı etik kurul onayı alınmış ve tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam temin edilmiştir.

Çalışmaya, gebeliğin ilk yarısında HG tanısı almış 42 gebe ile benzer gestasyonel haftada olup herhangi bir hastalık öyküsü bulunmayan 43 sağlıklı gebe dahil edilmiştir (n=85). HG tanısı, Amerikan Kadın Doğum ve Jinekoloji Derneği (ACOG) kriterlerine göre;şiddetli bulantı kusma ile birlikte, %5'ten fazla kilo kaybı, günde üçten fazla kusma atağı, ketonüri veya elektrolit-asit baz bozukluklarından en az birinin bulunması ile konulmuştur.

Dışlama kriterleri; çoğul gebelik, sistemik hastalıklar (endokrin, gastrointestinal, nörolojik, psikiyatrik vb.), ilaç kullanımı, sigara veya alkol tüketimi gibi HG'ye eşlik edebilecek diğer nedenleri kapsamaktadır. Dahil edilen gebeler 18–35 yaş aralığında, nullipar ve vücut kitle indeksi (BMI) <25 kg/m² olacak şekilde seçilmiştir.

Veri toplama sırasında demografik bilgiler (yaş, gebelik haftası, boy, kilo, BMI) doğrudan hasta dosyasından ve yüz yüze görüşmelerle elde edilmiştir. Başvuru esnasında alınan venöz kan örneklerinden tam kan parametreleri (nötrofil, monosit, lenfosit, trombosit) belirlenmiş, buradan NLR , PLR ve MLR oranları hesaplanmıştır. Aynı zamanda jelli tüplerde alınan kanlar santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve

LCN2 düzeyleri validasyonu yapılmış ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kiti ile ölçülmek üzere -80°C'de saklanarak dış laboratuvara gönderilmiştir.

HG grubundaki hastaların semptom şiddeti, Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) skoru ile değerlendirilmiş ve puanlara göre hafif (3–6 puan), orta (7–12 puan) ve şiddetli (13–15 puan) olarak sınıflandırılmıştır.

Veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 yazılımı ile analiz edilmiştir. Parametrik veriler için Bağımsız t-testi, parametrik olmayan veriler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. LCN2, nötrofil ve NLR gibi biyobelirteçlerin tanı gücü, ROC (Receiver-operating Characteristic) eğrisi analizi ile değerlendirilmiş; cut-off değeri, sensitivite, spesifite ve AUC (Area Under Curve) hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya toplam 85 gebe dahil edilmiş olup, bunların 42'si HG tanısı almış, 43'ü ise sağlıklı gebe grubunu oluşturmuştur.
İki grup arasında yaş, boy, kilo, BMI ve gebelik haftası bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). HG grubundaki nötrofil düzeyi ortalaması 6,82±2,32 $x10^3/\mu L$, kontrol grubundaki nötrofil düzeyi ortalaması 5,00±1,48 $x10^3/\mu L$ olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,001$).
HG grubundaki NLR düzeyi ortalaması 4,13±1,51, kontrol grubunda 3,04±2,18 olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p<0,001$). LCN2 düzeyi ortalaması HG grubunda 1262,62±1049,76 ng/mL, kontrol grubunda 669,53±482,52 ng/mL olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,017$). Monosit, lenfosit, platelet, MLR ve PLR düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). ROC analizinde nötrofil için >4,06 $x10^3/\mu L$ cut-off değeri ile AUC 0,758, sensitivite %97,6, spesifite %30,2 olup, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ($p<0,001$). NLR için belirlenen cut-off >3,09, AUC 0,770, sensitivite %76,2, spesifite %69,8 olup,sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir ($p<0,001$). LCN2 için cut-off >394,04 ng/mL, AUC 0,651, sensitivite %78,6, spesifite %39,5 olarak hesaplanmış ve ROC analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,017$). PUQE skoruna göre HG

grubundaki gebeler hafif (n=11), orta (n=21) ve şiddetli (n=10) olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

Nötrofil ve LCN2 düzeyleri HG şiddetine paralel olarak artış eğilimi göstermiştir ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı izlenmemiştir (sırasıyla p=0,182 ve p=0,074). NLR düzeyinde HG şiddeti arttıkça belirgin bir yükselme izlenmiş ve üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,035). PUQE toplam skoru ile nötrofil sayısı arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmiştir (r=0,393, p=0,010). PUQE toplam skoru ile NLR arasında da pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmiştir (r=0,355, p=0,021). LCN2 ile PUQE toplam skoru arasında ise anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (p=0,824). HG tanısı alan hastaların 20'sinde (%48) keton pozitifliği tespit edilmiştir. PUQE skorlamasına göre gruplar arasında keton pozitifliği açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,248). Ancak keton pozitif olan HG grubunda nötrofil düzeyi ortalaması 7,77±2,75 x10³/µL iken, keton negatif grupta 5,96±1,44 x10³/µL olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,010). Benzer şekilde, keton pozitif gruptaki monosit düzeyi ortalaması 0,53±0,12 x10³/µL olup, keton negatif gruba kıyasla (0,43±0,13 x10³/µL) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,012). Platelet, lenfosit, NLR, MLR, PLR ve LCN2 düzeyleri açısından keton varlığı ile anlamlı bir fark izlenmemiştir (p>0,05).

SONUÇ: Çalışmamızda, HG tanısı alan gebelerde nötrofil sayısı, NLR ve serum LCN2 düzeylerinin sağlıklı gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Özellikle NLR'nin hem HG varlığıyla hem de hastalığın klinik şiddetiyle anlamlı ilişki göstermesi, bu parametrenin tanısal ve prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. LCN2 düzeyleri HG grubunda belirgin şekilde yüksek olmasına rağmen, hastalık şiddetiyle anlamlı korelasyon göstermemiştir. Buna karşın, PUQE skoru ile nötrofil ve NLR arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Bu da inflamasyonun hastalık şiddetindeki rolünü desteklemektedir. Ayrıca keton pozitifliği olan HG olgularında nötrofil ve monosit düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olması, bu hematolojik parametrelerin HG patofizyolojisindeki yeri hakkında ipuçları sunmaktadır. Bu sonuçlar, inflamasyon temelli biyobelirteçlerin HG'nin tanı ve izleminde yardımcı olabileceğini

göstermekte olup, ileriye dönük daha geniş örneklemli prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimler: Hiperemezis Gravidarum, Lipokalin-2, Nötrofil/Lenfosit Oranı, PUQE Skoru, İnflamasyon Belirteçleri, Ketonüri, Gebelik

ABSTRACT

OBJECTİVE: This study aims to investigate the relationship between serum Lipocalin-2 (LCN2) levels and hematological inflammation markers — including neutrophil, monocyte, lymphocyte, and platelet counts — as well as the derived ratios NLR (neutrophil/lymphocyte ratio), PLR (platelet/lymphocyte ratio), and MLR (monocyte/lymphocyte ratio) in pregnant women diagnosed with hyperemesis gravidarum (HG); to evaluate the correlation of these parameters with the clinical severity of HG; and to determine the potential diagnostic and prognostic value of these biomarkers.

MATERIALS AND METHODS: This prospective case-control clinical study was conducted between July 1, 2024, and April 15, 2025, in the Obstetrics and Gynecology Department of the University of Health Sciences, Gülhane Training and Research Hospital. Ethical approval was obtained on November 22, 2023 (Decision No: 2023/283), and written informed consent was acquired from all participants. A total of 85 pregnant women were included: 42 diagnosed with HG in the first half of pregnancy and 43 healthy controls with no medical conditions and matched gestational age. The diagnosis of HG was based on the ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) criteria, including more than 5% weight loss, more than three vomiting episodes per day, ketonuria, or presence of acid-base/electrolyte disturbances.

Exclusion criteria included multiple pregnancy, systemic diseases (endocrine, gastrointestinal, neurological, psychiatric, etc.), medication use, and smoking or alcohol consumption. All participants were between 18–35 years of age, nulliparous, and had a BMI <25 kg/m². Demographic data (age, gestational week, height, weight, BMI) were collected through patient files and face-to-face interviews. Complete blood count parameters were obtained from venous blood samples and NLR, PLR, and MLR were calculated. Serum samples were separated by centrifugation and stored at -80°C until LCN2 levels were measured using a validated ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) kit in an external laboratory.

The clinical severity of HG was assessed using the PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) score and categorized into mild (3–6), moderate (7–12), and severe (13–15) groups. Data were analyzed using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Independent t-test was used for parametric data, Mann-Whitney U test for non-parametric data, and chi-square test for categorical variables. The diagnostic power of LCN2, neutrophil, and NLR was assessed using ROC (Receiver-operating Characteristic) curve analysis with calculation of cut-off values, sensitivity, specificity, and AUC (Area under curve). A p-value <0.05 was considered statistically significant.

RESULTS: A total of 85 pregnant women were included in the study, comprising 42 in the HG group and 43 in the healthy control group. No statistically significant differences were observed between the groups in terms of age, height, weight, BMI, or gestational week ($p>0.05$). Neutrophil count was significantly higher in the HG group (6.82±2.32 $x10^3/\mu L$) than in the control group (5.00±1.48 $x10^3/\mu L$) ($p<0.001$). NLR was also significantly higher in the HG group (4.13±1.51) compared to the control group (3.04±2.18) ($p<0.001$). LCN2 levels were significantly elevated in the HG group (1262.62±1049.76 ng/mL) versus the control group (669.53±482.52 ng/mL) ($p=0.017$). No significant differences were found between the groups in monocyte, lymphocyte, platelet counts, or in MLR and PLR values ($p>0.05$).

ROC analysis showed that the diagnostic cut-off for neutrophil was >4.06 $x10^3/\mu L$ (AUC: 0.758, sensitivity: 97.6%, specificity: 30.2; $p<0.001$), for NLR >3.09 (AUC: 0.770, sensitivity: 76.2%, specificity: 69.8; $p<0.001$), and for LCN2 >394.04 ng/mL (AUC: 0.651, sensitivity: 78.6%, specificity: 39.5; $p=0.017$). The HG group was divided into mild (n=11), moderate (n=21), and severe (n=10) based on PUQE scores. Although neutrophil and LCN2 levels tended to increase with HG severity, the differences were not statistically significant ($p=0.182$ and $p=0.074$, respectively). In contrast, NLR increased significantly with HG severity ($p=0.035$). PUQE total score showed a statistically significant positive correlation with both neutrophil count ($r=0.393$, $p=0.010$) and NLR ($r=0.355$, $p=0.021$), but not with LCN2 ($p=0.824$). Ketonuria was detected in 20 HG patients (48%). No significant difference was observed between PUQE severity groups in terms of ketonuria

(p=0.248). However, neutrophil count was significantly higher in the keton-positive subgroup (7.77±2.75 x10³/μL) compared to the keton-negative subgroup (5.96±1.44 x10³/μL) (p=0.010). Similarly, monocyte count was significantly higher in the keton-positive subgroup (0.53±0.12 x10³/μL) than in the keton-negative subgroup (0.43±0.13 x10³/μL) (p=0.012). No significant associations were found between ketonuria and platelet, lymphocyte, NLR, MLR, PLR, or LCN2 levels (p>0.05).

CONCLUSION: In our study, neutrophil count, NLR, and serum LCN2 levels were significantly higher in pregnant women diagnosed with hyperemesis gravidarum compared to healthy controls. Particularly, the significant association of NLR with both the presence and severity of HG suggests that it may serve as a valuable diagnostic and prognostic marker. Although LCN2 was elevated in the HG group, it did not show a significant correlation with clinical severity. Positive correlations between PUQE score and both neutrophil and NLR support the role of inflammation in the disease severity. Additionally, significantly higher neutrophil and monocyte levels in keton-positive HG cases provide further insight into the inflammatory pathophysiology of HG. These findings suggest that inflammation-related biomarkers may aid in the diagnosis and monitoring of HG, though further prospective studies with larger sample sizes are warranted.

Keywords:Hyperemesis Gravidarum, Lipocalin-2, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, PUQE Score, Inflammatory Markers, Ketonuria, Pregnancy

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik, kadın vücudunda birçok fizyolojik ve biyokimyasal değişikliğe yol açan, hem anne hem de fetüs sağlığı açısından kritik öneme sahip bir süreçtir. Bu dönemde en sık karşılaşılan semptomlardan biri gebeliğe bağlı bulantı ve kusmadır. Gebeliğe bağlı bulantı ve kusma, özellikle gebeliğin ilk trimesterinde görülür ve çoğu olguda hafif-orta şiddette seyrederek tedavi gerektirmeksizin kendiliğinden geriler. Ancak bazı gebelerde bulantı ve kusmalar oldukça şiddetli bir hal alarak ciddi klinik sonuçlara neden olabilir. Bu durum, HG olarak adlandırılır ve gebeliğin ilk yarısında ortaya çıkan şiddetli bulantı ve kusmaya ek olarak, vücut ağırlığında %5'ten fazla kayıp, günde üçten fazla kusma atağı, idrarda ketonüri veya elektrolit-asit baz bozuklukları gibi klinik bulgulardan en az birinin eşlik etmesi ile karakterizedir.

HG'nin etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hormonal, genetik, gastrointestinal, psikolojik, enfeksiyöz ve immünolojik birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, özellikle inflamatuar yanıtın ve buna aracılık eden çeşitli biyobelirteçlerin HG'nin gelişimi ve şiddeti üzerindeki etkilerine odaklanmaktadır. Sistemik inflamasyonun değerlendirilmesinde sıklıkla başvurulan hematolojik parametreler arasında nötrofil, monosit, lenfosit ve platelet gibi mutlak hücresel sayıları ile bunlardan türetilen NLR, MLR ve PLR yer almaktadır. Bu parametreler, immün sistemdeki hücresel dengeyi yansıtarak sistemik inflamasyonun düzeyi hakkında bilgi vermektedir.

Öte yandan, LCN2 son yıllarda ilgi odağı haline gelen yeni nesil inflamatuar biyobelirteçlerden biridir. LCN2, enfeksiyon, oksidatif stres ve çeşitli inflamatuar uyaranlara yanıt olarak salınan, bağışıklık sistemiyle yakın ilişkili bir glikoproteindir. Yapılan araştırmalarda, LCN2'nin birçok hastalığın yanı sıra gebelikle ilişkili bazı patolojilerde de rol oynayabileceği gösterilmiştir. Ancak HG ile ilişkisi henüz yeterince aydınlatılamamıştır.

Bu çalışma, HG tanısı alan gebelerde serum LCN2 düzeyleri ile hematolojik inflamasyon parametreleri olan nötrofil, monosit, lenfosit ve platelet değerleri ile bunlardan türetilen NLR, PLR ve MLR oranlarını sağlıklı gebelerle karşılaştırarak

gruplar arasında anlamlı bir düzey farklılığı olup olmadığını ortaya koymayı amaçlamaktadır. Ayrıca HG'li olgularda bu biyobelirteçlerin hastalığın şiddetini yansıtan PUQE skoru ile olan ilişkisi incelenerek, söz konusu inflamatuar parametrelerin hastalık prognozu açısından belirleyici potansiyel taşıyıp taşımadığı araştırılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler istatistiksel analiz yöntemleri kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bu bağlamda çalışmada aşağıdaki araştırma sorularına yanıt aranmıştır:

1. HG tanısı alan gebelerde LCN2 düzeyleri, sağlıklı gebelerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklılık göstermekte midir?
2. Nötrofil, Monosit, Lenfosit ve Platelet değerleri ile NLR, PLR ve MLR oranları HG'li gebelerde sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde değişim göstermekte midir?
3. LCN2 ve hematolojik inflamasyon belirteçlerinin düzeyleri ile HG şiddetini yansıtan PUQE skoru arasında anlamlı bir korelasyon var mıdır?

Bu çalışmadan elde edilecek bulguların, HG'nin inflamatuar temelli biyolojik mekanizmalarının daha kapsamlı biçimde anlaşılmasına katkı sağlaması; böylece hastalığın tanı, izlem ve tedavi sürecine yönelik yeni ve özgün stratejilerin geliştirilmesine bilimsel zemin oluşturması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GEBELİKTE BULANTI VE KUSMA

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Gebelikte bulantı ve kusma, gebeliğin erken dönemlerinde sıkça karşılaşılan fizyolojik bir durumdur. Çalışmalar, gebelerin %50-90'ında bulantı ve kusma görüldüğünü bildirmektedir (1). Kadınların sosyal, mesleki ve ailevi yaşamlarını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Daha şiddetli bulantı ve kusma ile karakterize olan HG'nin görülme sıklığı, toplumlar arasında farklılık göstermekle birlikte, genel olarak %0.5 ile %1 arasında değiştiği bildirilmektedir (2).

Genellikle 4-7. gebelik haftaları arasında başlar ve 12-16. haftalar arasında gerileme eğilimindedir, ancak bazı vakalarda doğuma kadar sürebilir (3).

Gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın şiddeti gebeden gebeye değişkenlik gösterebilir. Fizyolojik kabul edilen bulantı ve kusma, HG ile karıştırılmamalıdır. Hafif ve orta dereceli vakalar genellikle ek bir müdahaleye gerek duymadan düzelirken, HG ciddi maternal ve fetal komplikasyonlara yol açabilir.

2.1.2. Etiyoloji: Gebelikte Bulantı ve Kusmanın Nedenleri

Gebelikte bulantı ve kusmanın etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, hormonal, genetik, gastrointestinal, psikolojik ve enfeksiyöz faktörlerin yanı sıra multifaktöriyel mekanizmaların da rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu faktörlerin bireysel veya kombine etkileri, semptomların şiddetini ve süresini belirleyebilir.

Gebeliğin erken döneminde bulantı ve kusma yaygın olarak karşılaşılan bir durumdur.

Genellikle gebeliğin tespit edilmesini takiben kısa bir süre içinde ortaya çıkar. Semptomların şiddeti ve başlangıç zamanı bireyler arasında farklılık göstermekle birlikte, aynı bireyin farklı gebeliklerinde de değişkenlik gösterebilir (4).

2.1.2.1. Hormonal Faktörler

Gebelik sırasında hızla değişen hormonal seviyeler, gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın en önemli tetikleyicileri arasında yer almaktadır. Özellikle human koryonik gonadotropin (hCG), östrojen, progesteron ve tiroid hormonlarındaki değişimler, gastrointestinal sistemin fizyolojisini ve merkezi sinir sisteminin bulantı-kusma mekanizmalarını etkileyerek semptomlara neden olabilir.

2.1.2.1.1. Human Koryonik Gonadotropin (hCG)

hCG, gebeliğin devamlılığını sağlayan en önemli hormonlardan biridir ve farklı gebelik dönemlerinde farklı kaynaklardan salgılanmaktadır. Gebeliğin ilk haftalarında, hCG ilk olarak korpus luteum tarafından salgılanır. Korpus luteum, erken gebelikte progesteron üretimini destekleyerek embriyonun tutunmasını sağlar ve gebeliğin devamı için kritik bir rol oynar (5).

Gebeliğin ilerleyen haftalarında (genellikle 6-8. haftalar arasında), plasenta hCG üretimini üstlenir ve hormon seviyesi hızla yükselmeye başlar. hCG seviyeleri, gebeliğin 8-12. haftalarında zirveye ulaşır ve bu dönemde gebelikte bulantı ve kusmanın en şiddetli olduğu gözlemlenmiştir (6).

hCG'nin bulantı ve kusma üzerindeki etkisi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir:

- Mide motilitesini yavaşlatarak gastrik boşalmayı geciktirir. Bu durum, mide içeriğinin daha uzun süre midede kalmasına neden olarak bulantıyı artırabilir
- Merkezi sinir sisteminde kemoreseptör tetikleme bölgesini (CTZ) aktive eder. CTZ, mide-barsak sisteminden gelen sinyalleri vagus siniri aracılığıyla alarak bulantı refleksini başlatan ana beyin bölgelerinden biridir (7).
- Tirotropin (TSH) reseptörlerini uyararak tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir. Bu durum, tiroid hormonlarının dolaşımdaki seviyelerini değiştirerek gastrointestinal sistemin fonksiyonlarını dolaylı olarak etkileyebilir (8).

Bu nedenle, hCG seviyelerinin en yüksek olduğu dönemde gebeliğe bağlı bulantı ve kusma'nın en yoğun görülmesi, hCG'nin bulantı ve kusma mekanizmalarındaki rolünü destekleyen önemli bir bulgudur.

2.1.2.1.2. ÖSTROJEN

Östrojen, gebelik sırasında artan bir başka önemli hormondur ve gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Östrojenin bulantı ve kusmaya katkısı, hem mide-barsak sistemi üzerindeki etkileri hem de sinir sistemi ile olan etkileşimleri aracılığıyla gerçekleşmektedir (9).

Östrojenin en önemli etkilerinden biri, mide boşalmasını geciktirmesidir. Çalışmalar, östrojen seviyelerinin yüksek olduğu durumlarda, mide motilitesinin azaldığını ve gastrik boşalmanın daha uzun sürdüğünü göstermiştir (10). Bu süreç, mide içeriğinin daha uzun süre midede kalmasına neden olarak bulantı hissini artırabilir.

Östrojen ayrıca, bağışıklık sistemi ile etkileşime girerek inflamatuar yanıtları modüle eder. Artan östrojen seviyeleri, gastrointestinal mukozada inflamatuar hücrelerin aktivitesini değiştirebilir ve mide-barsak sisteminin hassasiyetini artırabilir. Bu durum, mide mukozasının asiditeye ve irritan faktörlere karşı daha duyarlı hale gelmesine yol açarak bulantı hissini şiddetlendirebilir.

Beyin üzerindeki etkileri açısından, östrojenin nörotransmitter sistemleriyle etkileşime girerek dopamin ve serotonin düzeylerini değiştirdiği bildirilmiştir. Özellikle serotonin, bulantı ve kusmanın önemli düzenleyicilerinden biridir ve östrojenin serotonin reseptörlerini etkileyerek bulantıyı artırabileceği düşünülmektedir.

2.1.2.1.3. PROGESTERON

Progesteron, gebelik boyunca artan düz kas gevşetici etkisi ile bilinen bir hormondur. Bu hormon, mide ve bağırsak hareketlerini yavaşlatarak gastrointestinal sistemin fonksiyonlarını etkileyebilir (2).

Progesteronun en önemli etkilerinden biri, gastroözofageal reflüye neden olmasıdır. Gebelikte artan progesteron seviyeleri, özofagus alt sfinkterini gevşeterek

mide asidinin özofagusa geri kaçmasına neden olabilir. Bu süreç, midede dolgunluk hissi oluşturarak bulantıyı artırabilir (11).

Bunun yanında, progesteronun mide motilitesini yavaşlatıcı etkisi vardır. Çalışmalar, yüksek progesteron seviyelerinin gastrik boşalmayı geciktirdiğini ve mide içeriğinin bağırsaklara geçiş sürecini uzattığını göstermektedir. Bu durum, bulantının süresini uzatarak semptomların şiddetlenmesine yol açabilir (8).

Progesteron ayrıca, merkezi sinir sistemi üzerinde de etkili olup, gevşetici ve sedatif etkileri nedeniyle otonom sinir sistemini baskılayabilir. Bu durum, vagus siniri aktivitesini etkileyerek mide ve bağırsaklardan gelen sinyallerin düzenlenmesini değiştirebilir (12).

2.1.2.1.4. Tiroid Hormonları (T3 ve T4)

Tiroid hormonları, gebelik süresince önemli fizyolojik değişikliklere uğrar. Gebeliğin erken dönemlerinde, maternal tiroid fonksiyonları hem annenin hem de gelişmekte olan fetüsün metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için değişime uğrar (8). Bu süreç, hCG'nin tirotropin (TSH) reseptörlerini uyarması ile başlamaktadır.

2.1.2.1.4.1. Gebelikte Tiroid Hormonlarının Fizyolojik Değişiklikleri

- hCG'nin TSH reseptörlerini uyarması nedeniyle, gebeliğin ilk trimesterinde TSH seviyeleri baskılanırken, serbest T4 düzeylerinde hafif bir artış gözlemlenir (13).
- Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, maternal tiroid hormonlarının önemli bir kısmı fetüsün gelişimi için kullanılır. Bu nedenle, tiroid hormonlarının yeterli seviyede salgılanması gebeliğin sağlıklı devamı için kritik öneme sahiptir.
- Gebelik boyunca tiroid bağlayıcı globulin (TBG) seviyeleri artar. Bu artış, östrojen seviyelerinin yükselmesine bağlıdır ve dolaşımdaki toplam tiroid hormon seviyelerinin yükselmesine neden olur, ancak serbest hormon seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kalır.
- Gebelik boyunca TBG seviyeleri artar. Bu artış, östrojen seviyelerinin yükselmesine bağlıdır ve dolaşımdaki toplam tiroid hormon seviyelerinin yükselmesine neden olur, ancak serbest hormon seviyeleri genellikle normal sınırlar içinde kalır.

2.1.2.1.4.2. hCG ve Tiroid Hormonları Arasındaki Etkileşim

hCG, TSH reseptörleri ile benzer bir yapıya sahiptir ve tiroid bezini doğrudan uyarmaktadır. Bu nedenle, gebeliğin ilk trimesterinde artan hCG seviyeleri tiroid aktivitesini artırabilir ve subklinik hipertiroidi benzeri bir tabloya yol açabilir (6).

hCG'nin tiroid hormonları üzerindeki etkileri şunlardır:

- TSH seviyelerinin geçici olarak baskılanması
- Serbest T4 düzeylerinde hafif bir artış oluşması
- Metabolik hızın artışıyla birlikte mide-barsak sisteminde değişiklikler meydana gelmesi

Bu değişikliklerin bir sonucu olarak, gebelikte bulantı ve kusma şiddetlenebilir. Özellikle, ilk trimesterde TSH seviyeleri düşük olan gebelerde, gebeliğe bağlı bulantı ve kusma'nın daha şiddetli seyrettiği gözlemlenmiştir (7).

2.1.2.1.4.3. Tiroid Hormonlarının Mide-Barsak Sistemi Üzerindeki Etkileri

Tiroid hormonları, sindirim sisteminin motilitesini düzenleyen önemli hormonlardan biridir. T3 ve T4 seviyelerindeki değişiklikler, mide ve bağırsak fonksiyonlarını doğrudan etkileyebilir.

- Hipertiroidi durumunda:
  - Bağırsak motilitesi hızlanır ve mide boşalması süresi kısalır.
  - Diyare, mide asiditesinde artış ve mide hassasiyetinde yükselme görülebilir.
  - Bu süreçler, gebelikte bulantı-kusma semptomlarını şiddetlendirebilir (11).
- Hipotiroidi durumunda:
  - Beyin aktivitesi genel olarak yavaşlar ve sindirim sistemi fonksiyonları azalır.
  - Bu durum, mide boşalmasını geciktirerek bulantının süresini uzatabilir.

– Nöronal iletişimin yavaşlaması, bulantı hissinin daha uzun süre hissedilmesine yol açabilir (2).

2.1.2.1.4.4. Tiroid Fonksiyon Bozuklukları ve Gebelikte Bulantı-Kusma İlişkisi

Araştırmalar, hipertiroidizm veya subklinik hipertiroidizm bulunan gebelerde bulantı ve kusma semptomlarının daha şiddetli seyredebileceğini göstermektedir . Özellikle Graves hastalığı gibi otoimmün tiroid bozukluklarının gebelikte bulantı ve kusmayı artırabileceği bildirilmiştir (14).

Öte yandan, hipotiroidizm vakalarında mide-barsak motilitesinin yavaşlaması nedeniyle bulantının daha uzun sürdüğü gözlemlenmiştir . Bu nedenle, gebelik öncesinde ve gebelik sırasında tiroid fonksiyonlarının düzenli olarak takip edilmesi, bulantı ve kusma semptomlarının yönetimi açısından önem taşımaktadır.

2.1.2.2. Genetik Faktörler

Gebelikte bulantı ve kusma ve HG gelişiminde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Aile öyküsü, belirli genetik varyasyonlar ve plasental biyolojik süreçleri düzenleyen genetik mekanizmalar, hastalığın gelişiminde etkili olabilir.

Epidemiyolojik çalışmalar, HG'nin ailevi geçiş gösterdiğini ve genetik yatkınlık ile güçlü bir ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur. Birinci derece akrabalarında HG öyküsü bulunan kadınlarda hastalığın görülme riskinin 17 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (12).

İkiz gebelikleri içeren çalışmalar, genetik ve çevresel faktörlerin HG gelişimi üzerindeki etkilerini ayırt etmek için önemli veriler sağlamıştır. Yapılan araştırmalarda, monozigotik ikizlerde HG'nin görülme sıklığının dizigotik ikizlere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, HG'nin genetik faktörlerden önemli ölçüde etkilendiğini desteklemektedir.

Son yıllarda yapılan genetik analizler, GDF15 ve IGFBP7 gibi belirli genlerin gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın gelişimi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

2.1.2.3. Gastrointestinal Faktörler

Gebelik sırasında gastrointestinal sistemde önemli fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Mide boşalmasının yavaşlaması, gastroözofageal reflü ve bağırsak motilitesinin değişmesi, gebelikte bulantı ve kusma semptomlarını şiddetlendirebilir (10).

2.1.2.3.1. Mide Motilitesinde Değişiklikler

Gebelik boyunca, progesteron ve östrojen gibi hormonların artışı, mide ve bağırsak kaslarının gevşemesine neden olur. Bu durum, mide boşalmasının gecikmesine ve mide içeriğinin daha uzun süre midede kalmasına yol açarak bulantıyı artırabilir . Azalan mide motilitesi, artan mide basıncı ile birleşerek gastroözofageal reflüye neden olabilir.

2.1.2.3.2. Gastroözofageal Reflü ve Bulantı

Gebelik sırasında özofagus alt sfinkterinin gevşemesi, mide asidinin özofagusa geri kaçmasını kolaylaştırır. Bunun sonucunda mide yanması, asidik regürjitasyon ve bulantı semptomları şiddetlenebilir (2).

2.1.2.4. Psikolojik Faktörler

Gebelik, psikolojik ve duygusal değişikliklerle birlikte ilerleyen bir süreçtir. Stres, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik faktörlerin, gebelikte bulantı ve kusma semptomlarını artırabileceği bildirilmiştir.

2.1.2.4.1. Anksiyete ve Bulantı-Kusma İlişkisi

Gebelik sürecinde anksiyete düzeyi yüksek olan kadınlarda gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın semptomlarının daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (15).

Anksiyete, otonom sinir sistemi üzerinden mide-barsak fonksiyonlarını etkileyerek mide asiditesinde değişikliklere neden olabilir.

Psikolojik stres, gastrointestinal motiliteyi bozarak mide boşalma süresini uzatabilir ve bulantıyı artırabilir (16).

2.1.2.4.2. Depresyonun Etkisi

Depresyonu olan gebelerde gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın daha uzun sürdüğü ve daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir.

Serotonin ve dopamin gibi nörotransmitter sistemlerindeki değişiklikler, mide-barsak sistemi ile beyin arasındaki bağlantıyı etkileyerek semptomların artmasına yol açabilir.

2.1.2.4.3. Psikolojik Destek ve Semptom Yönetimi

Bazı araştırmalar, psikolojik destek ve gevşeme terapilerinin gebeliğe bağlı bulantı ve kusmanın semptomlarını hafifletebileceğini göstermektedir (17).

Bilişsel davranış terapisi (CBT) gibi psikoterapi yaklaşımlarının, gebeliğe bağlı bulantı ve kusmayı azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (18).

2.1.2.5. Enfeksiyonlar

Gebelik sırasında bağışıklık sistemindeki fizyolojik değişiklikler, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara duyarlılığı artırabilir. Bazı enfeksiyonların mide-barsak sistemini etkileyerek gebeliğe bağlı bulantı ve kusmayı şiddetlendirdiği gösterilmiştir (12).

2.1.2.5.1. Helicobacter Pylori Enfeksiyonunun Gebeliğe Bağlı Bulantı ve Kusma ile İlişkisi

Helicobacter pylori (H. pylori) gram negatif bir bakteridir ve mide mukozasında kronik inflamasyona neden olarak gastrit, mide asiditesinde değişiklik ve mide boşalmasında gecikmelere yol açabilir. Bazı çalışmalarda, H. pylori enfeksiyonu pozitif gebelerde bulantı ve kusma semptomlarının daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (14).

H. pylori'nin gebeliğe bağlı bulantı ve kusma üzerindeki etkileri:

- Gastrik mukozada inflamasyonu artırarak mide asiditesini değiştirir. Bu durum, mide yanması ve bulantıyı şiddetlendirebilir (11).

- Mide boşalma süresini uzatarak mide içeriğinin midede daha uzun süre kalmasına neden olur, bu da bulantı hissini artırır.
- Plasental inflamasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. H. pylori'nin neden olduğu sistemik inflamasyon, gebelikte proinflamatuar sitokin seviyelerini artırarak gebeliğe bağlı bulantı ve kusmayı ağırlaştırabilir (8).

Yapılan bazı çalışmalarda, H. pylori pozitif gebelerde HG gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak, H. pylori eradikasyonunun gebelikte gebeliğe bağlı bulantı ve kusma veya HG'yi tamamen önleyip önlemediği konusunda kesin bir kanıt bulunmamaktadır (13).

2.1.2.5.2. Viral Enfeksiyonlar ve Gebeliğe Bağlı Bulantı ve Kusma

Norovirüs ve rotavirüs gibi viral gastroenterit ajanlarının, mide ve bağırsak motilitesini bozarak bulantı ve kusma semptomlarını artırdığı gösterilmiştir (6).

Viral enfeksiyonlar sırasında mide içeriğinin boşalmasının gecikmesi ve bağırsak hareketlerinin düzensizleşmesi, gebelikte bulantı hissini artırabilir.

2.1.2.5.3. İmmün Sistemin Gebelikteki Değişimi

Gebelik sırasında maternal immün yanıtın değişmesi, enfeksiyonlara yatkınlığı artırabilir ve gastrointestinal semptomlara neden olabilir.

Sitokin seviyelerindeki değişiklikler, mide ve bağırsak fonksiyonlarını etkileyerek gebeliğe bağlı bulantı ve kusmaya katkıda bulunabilir.

2.2. HİPEREMEZİS GRAVİDARUM

2.2.1. Tanım ve Klinik Özellikler

HG, gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan şiddetli ve inatçı bulantı-kusma ile karakterize, maternal ve fetal sağlığı ciddi şekilde etkileyebilen bir klinik tablodur. HG, genellikle kilo kaybı, dehidratasyon, elektrolit dengesizlikleri ve metabolik bozukluklarla seyreder.

ACOG tarafından yapılan tanımlamaya göre HG tanısı, gebeliğin ilk yarısında görülen şiddetli bulantı ve kusma ile birlikte şu kriterlerden en az birinin varlığı ile konulur (12):

- Gebelik öncesine göre vücut ağırlığının %5'ten fazla kaybı
- Günde üçten fazla kusma atağı yaşanması
- İdrarda keton pozitifliği (ketonüri) varlığı
- Elektrolit bozuklukları (hipokalemi, hiponatremi vb.) ve asit-baz bozuklukları

HG, genellikle 4-7. gebelik haftaları arasında başlar, 9-13. haftalarda pik yapar ve çoğu olguda 16-20. haftaya kadar geriler. Ancak, bazı olgularda semptomlar doğuma kadar sürebilir (14).

2.2.1.1. Hiperemezis Gravidarumun Şiddetini Belirlemede Kullanılan PUQE Sınıflaması

HG tanısının objektif olarak konulması ve hastalığın klinik şiddetinin belirlenmesi için çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın kullanılan ve geçerliliği yüksek olan ölçeklerden biri PUQE Skorudur. PUQE skoru, gebelik sırasında bulantı, kusma ve öğürme semptomlarının şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılan bir araçtır.

PUQE Skorlaması

PUQE ölçeği, son 24 saat içinde gebede bulantının süresi, kusma sıklığı ve öğürme sıklığını değerlendirerek toplam bir puan hesaplanmasını sağlar (Tablo 1) (19).

Tablo 1. PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea) Skor Tablosu

Soru	0 Puan	1 Puan	2 Puan	3 Puan	4 Puan	5 Puan
Son 24 saatte toplam kaç saat bulantı hissettiniz?	Hiç	<1 saat	1-2 saat	2-3 saat	3-4 saat	>4 saat
Son 24 saatte kaç kez kustunuz?	0	1	2	3-4	5-6	≥7
Son 24 saatte kaç kez öğürdünüz ama kusmadınız?	0	1-2	3-4	5-6	7-8	≥9

Tablo 1'de gösterildiği üzere, bu değerlendirme hastanın son 24 saat içinde kaç kez kusma atağı geçirdiğini, kaç saat boyunca bulantı hissettiğini ve kaç defa öğürme yaşadığını sorgulayarak yapılır. Değerlendirme sonucunda, elde edilen toplam puan 3 ile 15 arasında değişmekte olup, 3-6 puan arası hafif, 7-12 puan arası orta ve 13-15 puan arası şiddetli HG olarak sınıflandırılmaktadır.

PUQE skoru, HG'li gebelerin semptom şiddetini belirleyerek hastalığın klinik yönetimini yönlendirmede yardımcı olur. Hafif olgularda diyet düzenlemeleri ve oral rehidrasyon önerilirken, orta ve şiddetli olgularda intravenöz sıvı tedavisi, antiemetik ilaçlar ve hastaneye yatış gibi daha agresif yaklaşımlar gerekebilir (19). PUQE skorlaması ayrıca tedavi yanıtının izlenmesinde de kullanılır ve hastalığın seyrinin objektif olarak değerlendirilmesine katkı sağlar.

Bu ölçek, sağlık profesyonellerinin HG'li hastaları daha doğru sınıflandırmasına ve bireyselleştirilmiş bir tedavi yaklaşımı sunmasına olanak tanımaktadır.

2.2.2. Hiperemezis Gravidarum: Etiyoloji ve Patogenez

HG, gebeliğin erken döneminde ortaya çıkan ve şiddetli bulantı ile kusma ataklarıyla seyreden bir klinik tablodur. Hastalık, maternal beslenme ve hidrasyon durumunu ciddi şekilde etkileyerek maternal-fetal morbiditeye yol açabilmektedir. HG'nin kesin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, multifaktöriyel bir patogenezinin olduğu düşünülmektedir. Genetik, hormonal,

metabolik, gastrointestinal ve psikososyal faktörlerin yanı sıra immünolojik mekanizmalar da hastalığın gelişiminde rol oynamaktadır.

2.2.2.1. Hormonal Faktörler

HG'nin en önemli etiyolojik bileşenlerinden biri hormonal değişikliklerdir. Özellikle hCG ve östrojen seviyelerindeki yükselişin HG ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. hCG'nin, gebeliğin erken döneminde hızla artış göstermesi ve doruk seviyelerine ulaştığı dönemde HG semptomlarının da şiddetlenmesi, bu hormonun patogenezde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (20). Ayrıca, tiroid stimülan reseptörlere bağlanabilen hCG'nin, tiroid hormon düzeylerini artırarak hipertiroidi benzeri bir tabloya yol açabileceği ve bunun da HG semptomlarını tetikleyebileceği ileri sürülmektedir (21).

Östrojenin, mide boşalmasını geciktirerek ve gastrointestinal motiliteyi azaltarak bulantı ve kusma üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda, yüksek östrojen seviyelerinin mide boşalmasını geciktirdiği ve bu durumun HG semptomlarıyla ilişkili olabileceği belirlenmiştir (22). Progesteron da gastrointestinal motiliteyi azaltan bir diğer hormondur ve gebelikte artan progesteron seviyelerinin mide boşalmasını geciktirerek HG'ye katkıda bulunabileceği gösterilmiştir.

2.2.2.2. Genetik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar, HG'nin genetik bir yatkınlık ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Yapılan araştırmalarda, HG öyküsü olan kadınların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme riskinin anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (23). İkiz gebelikleri içeren çalışmalar, HG'nin gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığını desteklemekte ve monozigotik ikizlerde HG görülme sıklığının dizigotik ikizlere göre daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (24). Plasental biyolojik süreçleri düzenleyen bazı genetik varyasyonların, HG gelişiminde etkili olabileceği ileri sürülmektedir.

2.2.2.3. Gastrointestinal Faktörler

Gastrointestinal sistemin gebelikteki fizyolojik değişiklikleri, HG'nin etiyolojisinde rol oynayabilir. Özellikle mide boşalmasının gecikmesi ve gastrointestinal motilitenin azalması, bulantı ve kusma semptomlarını artırabilir.H. pylori enfeksiyonunun HG ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş ve yapılan çalışmalarda, HG tanısı alan kadınlarda H. pylori enfeksiyonunun kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir (25). Bu durum, enfeksiyonun mide mukozasında inflamasyon oluşturarak HG'nin şiddetlenmesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

2.2.2.4. İmmünolojik Mekanizmalar

Gebelik sürecinde maternal immün sistemin fizyolojik adaptasyonu, fetal toleransı sağlamak amacıyla düzenlenmiş kompleks mekanizmaları içerir. Normal gebelik, Th2 baskın bir immün yanıt ile karakterizedir ve proinflamatuar sitokinlerin belirli seviyelerde tutulması gereklidir. Ancak, bazı çalışmalarda HG gelişiminde immünolojik mekanizmaların rol oynayabileceği öne sürülmektedir.

Özellikle, inflamatuar yanıtın artmasıyla ilişkili olarak interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) gibi sitokinlerin seviyelerinde değişiklikler olduğu bildirilmiştir (21). Gebelik sırasında plasentadan salgılanan proinflamatuar mediatörlerin sistemik inflamasyonu tetikleyerek mide motilitesini ve nöroendokrin yanıtları etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu mekanizma, HG gelişiminde inflamatuar sürecin rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Bunun yanı sıra, maternal immün sistemin fetal antijenlere verdiği yanıtın bazı gebelerde daha belirgin olduğu ve bunun HG'nin şiddeti ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Plasentadan salgılanan hCG'nin, immün yanıtı düzenleyerek inflamatuar yanıtı modüle ettiği ve bu durumun gastrointestinal sistem üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir (20). Ayrıca, HG'li kadınlarda immün sistem aktivasyonuna bağlı olarak histamin düzeylerinde artış gözlenmiş olup, bu durum mide bulantısı ve kusma semptomlarının şiddetlenmesine katkıda bulunabilir.

Bu bulgular, HG'nin yalnızca hormonal veya genetik nedenlerle değil, immünolojik mekanizmalar aracılığıyla da şekillenebileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu konuda daha fazla prospektif çalışma ve moleküler düzeyde araştırma yapılması gerekmektedir.

2.2.2.5. Psikososyal Faktörler

Psikososyal faktörlerin HG'nin ortaya çıkışı ve şiddeti üzerinde etkili olduğu öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalar, stres, anksiyete ve depresyonun HG semptomlarını şiddetlendirebileceğini göstermektedir (15). HG tanısı alan kadınlarda psikolojik stres düzeylerinin yüksek olduğu ve stresin mide motilitesi üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (26).

2.2.3. Ayırıcı Tanılar

HG, gebelikte görülen şiddetli bulantı ve kusma ile karakterize bir durumdur. Ancak, benzer semptomlara yol açabilen diğer hastalıklarla karıştırılmaması için dikkatli bir klinik değerlendirme gereklidir. Ayırıcı tanıda, gastrointestinal, metabolik, endokrin ve nörolojik hastalıklar gibi çeşitli patolojiler göz önünde bulundurulmalıdır. Hastanın ayrıntılı öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar testleri ile HG'den ayırt edilmesi gereken diğer klinik durumlar değerlendirilmelidir (21).

HG'nin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken başlıca hastalıklar şunlardır:

1. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları: Gastroözofageal reflü, peptik ülser, kolelitiazis, pankreatit, hepatit ve bağırsak tıkanıklıkları gibi hastalıklar HG'ye benzer semptomlara yol açabilir. Karın ağrısının belirgin olması ve gastrointestinal kanama gibi ek semptomların varlığı, bu hastalıkları düşündürmelidir (27).
2. Metabolik ve Endokrin Hastalıklar: Hipertiroidi, diyabetik ketoasidoz ve Addison hastalığı gibi metabolik bozukluklar, HG'ye benzer bulantı ve kusmaya neden olabilir. Özellikle hipertiroidi ile HG'nin ayrımı önemlidir,

çünkü hCG düzeylerindeki artış tiroid fonksiyonlarını etkileyerek hipertiroidi benzeri bir tablo oluşturabilir (28).

3. Nörolojik Hastalıklar: İntrakraniyal basınç artışı, migren, serebral venöz tromboz ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonları da HG benzeri bulantı ve kusmaya yol açabilir. Şiddetli baş ağrısı, bilinç değişiklikleri ve nörolojik defisitlerin varlığı bu durumları düşündürmelidir (29).

4. Psikiyatrik Hastalıklar: Anksiyete, depresyon ve psikojenik kusma, HG ile karışabilen durumlar arasındadır. Özellikle strese bağlı kusmaların, HG'den ayırt edilmesi gereklidir (15).

5. Gebelikle İlişkili Diğer Durumlar: Multipl gebelikler ve molar gebelik, hCG düzeylerinde artışa neden olarak HG benzeri bulantı ve kusmaya yol açabilir. Ultrason ile gebelik durumunun değerlendirilmesi, bu ayırıcı tanılarda kritik öneme sahiptir (4).

Tablo 2. Hiperemezis Gravidarum Ayırıcı Tanıları

Hastalık/Klinik Durum	HG'den Ayırt Edici Özellikler
Gastroözofageal Reflü Hastalığı (GERD)	Reflü, göğüste yanma hissi, yemek sonrası semptomların artması
Peptik Ülser Hastalığı	Epigastrik ağrı, melena, mide asidinin artışı
Kolelitiazis	Sağ üst kadran ağrısı, yağlı yemek sonrası kötüleşme
Pankreatit	Şiddetli karın ağrısı, amilaz/lipaz yüksekliği
Bağırsak Tıkanıklıkları	Karında distansiyon, gaz çıkışında azalma
Hipertiroidi	Taşikardi, terleme, kilo kaybı, tiroid fonksiyon testlerinde anormallik
Diyabetik Ketoasidoz	Hiperglisemi, aseton kokulu nefes, ketonüri
Addison Hastalığı	Hipotansiyon, hipoglisemi, hiperkalemi
İntrakraniyal Basınç Artışı	Şiddetli baş ağrısı, bilinç değişiklikleri, papilödem
Migren	Tekrarlayan baş ağrısı, fotofobi, öncesinde aura
Serebral Venöz Tromboz	Şiddetli baş ağrısı, nörolojik defisitler
Anksiyete ve Depresyon	Depresif ruh hali, stresle tetiklenen kusma
Psikojenik Kusma	Uyaran olmaksızın tekrarlayan kusmalar, emosyonel stres ile ilişki
Multipl Gebelik	Ultrason ile birden fazla fetüs varlığı
Molar Gebelik	HCG düzeylerinde aşırı yükseklik, ultrason bulgularında molar doku

Tablo 2'de, HG ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken başlıca hastalık grupları ve bu hastalıkların HG'dan ayırt edilmesine yardımcı olan klinik özellikleri özetlenmiştir.

2.2.4. Tedavi ve Yönetim

HG, gebeliğin erken dönemlerinde şiddetli bulantı ve kusma ile karakterize olup, maternal beslenme durumunu ve sıvı-elektrolit dengesini olumsuz etkileyen bir klinik tablodur. Hastalığın yönetimi, semptomların şiddetine, maternal beslenme durumu ve sıvı kaybının derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterir. HG tedavisi multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir ve destekleyici tedaviler, farmakolojik ajanlar, beslenme yönetimi ve nadir durumlarda hospitalizasyonu içermektedir (30).

2.2.4.1. Destekleyici Tedavi ve Genel Önlemler

HG yönetiminde ilk basamak, hastanın semptomlarını hafifletmeye yönelik destekleyici yaklaşımlardır. Bunlar şunları içermektedir:

- Diyet Düzenlemeleri: Küçük ve sık öğünler tüketmek, yağlı ve baharatlı gıdalardan kaçınmak, kuru gıdalar tüketmek (örneğin kraker, kızarmış ekmek), mideyi tahriş edebilecek yiyeceklerden uzak durmak önerilir (31).
- Sıvı Alımının Artırılması: Bol sıvı tüketimi önerilir, ancak büyük miktarlarda su alımı yerine yavaş ve aralıklı sıvı tüketimi daha iyi tolere edilebilir. Elektrolit dengesini korumak için oral rehidrasyon solüsyonları kullanılabilir (32).
- Yaşam Tarzı Değişiklikleri: Dinlenme, stresten kaçınma ve tetikleyicilerden (örneğin güçlü kokular, yoğun yemek kokuları) uzak durma önerilmektedir (33).

2.2.4.2. Farmakolojik Tedavi

Hafif ve orta dereceli HG vakalarında farmakolojik tedavi gerekebilir. Kullanılan ilaçlar aşağıda sıralanmıştır:

- Piridoksin (B6 Vitamini): İlk basamak tedavi olarak önerilir. Gebelikte güvenli bir ajan olup, bulantı ve kusmayı azaltmada etkili bulunmuştur (34).
- Antihistaminikler (Doksilamin, Meklizin): H1 reseptör antagonistleri HG yönetiminde yaygın olarak kullanılır. Doksilamin, piridoksin ile kombine edilerek etkili bir tedavi seçeneği sunar (35).

- Dopamin Antagonistleri (Metoklopramid, Domperidon): Mide boşalmasını hızlandırarak bulantı ve kusmayı azaltabilir. Ancak, metoklopramidin uzun süreli kullanımında ekstrapiramidal yan etkiler gözlenebilir (36).

- Serotonin (5-HT3) Reseptör Antagonistleri (Ondansetron): HG yönetiminde etkili bir ajan olup, refrakter vakalarda tercih edilebilir. Ancak, bazı çalışmalarda fetal kardiyak defektler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir, bu nedenle dikkatli kullanım önerilmektedir.

- Kortikosteroidler: Şiddetli HG vakalarında intravenöz veya oral steroidler düşünülebilir. Ancak, ilk trimesterde kullanımı fetal yarık damak gibi malformasyonlarla ilişkilendirildiğinden dikkatli değerlendirme gerektirir (4).

2.2.4.3. Sıvı ve Elektrolit Replasmanı

HG'li hastaların büyük bir kısmında dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği görülebilir. Hastanın genel durumu değerlendirildikten sonra intravenöz sıvı replasmanı gerekebilir:

- İzotonik sıvılar (Ringer Laktat veya %0.9 NaCl): İlk tercih olarak kullanılır ve volüm kaybını yerine koymada etkilidir.

- Elektrolit Desteği: Potasyum, magnezyum ve sodyum düzeyleri takip edilmeli ve gerekirse replasman sağlanmalıdır (21).

- Glukoz Replasmanı: Hipoglisemi riskine karşı dekstroz içeren solüsyonlar kullanılabilir. Ancak, yalnızca glukoz içeren sıvılar verilmesi Wernicke ensefalopatisine yol açabileceğinden, mutlaka tiamin desteği sağlanmalıdır (28).

2.2.4.4. Beslenme Desteği ve Nadir Durumlarda Parenteral Beslenme

HG'nin şiddetli formlarında, oral beslenmenin sürdürülemediği ve hastanın kilo kaybı yaşadığı durumlarda enteral veya parenteral beslenme düşünülebilir:

- Nazogastrik veya Nazoduodenal Beslenme: Oral alımın yetersiz olduğu durumlarda tercih edilir.

- Total Parenteral Beslenme (TPN): Aşırı kilo kaybı (> %5 gebelik öncesi ağırlık kaybı), uzun süreli kusma ve besin alımının mümkün olmadığı durumlarda, beslenme desteği sağlamak için uygulanabilir (29).

2.2.4.5. Hospitalizasyon ve İzlem

HG hastalarının büyük bir kısmı ayaktan tedavi edilebilirken, bazı vakalarda hastaneye yatış gereklidir:

- Şiddetli dehidratasyon ve elektrolit dengesizliği geliştiğinde
- Refrakter kusmalar ve beslenme yetersizliği mevcut olduğunda
- Oral tedaviye yanıt alınamayan olgularda
- Mental veya fiziksel durum bozukluğu (örneğin Wernicke ensefalopatisi) gelişen hastalarda

Hastanede yatış süresince hastanın sıvı-elektrolit dengesi düzenlenmeli, semptom yönetimi sağlanmalı ve beslenme durumu optimize edilmelidir (15).

2.2.5. Komplikasyonlar ve Maternal-Fetal Sonuçlar

HG, gebeliğin erken dönemlerinde şiddetli bulantı ve kusma ile seyreden ve maternal beslenme durumu ile sıvı-elektrolit dengesini olumsuz etkileyen ciddi bir klinik tablodur. Tedavi edilmediğinde hem maternal hem de fetal sağlık üzerinde çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar metabolik ve elektrolit dengesizliklerinden psikososyal sorunlara, hatta nadir durumlarda yaşamı tehdit eden durumlara kadar geniş bir yelpazede yer alır (32).

2.2.5.1. Maternal Komplikasyonlar

HG, anne sağlığını doğrudan etkileyen çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Bu komplikasyonlar arasında dehidratasyon, beslenme bozuklukları, elektrolit dengesizlikleri, nörolojik komplikasyonlar ve psikososyal etkiler yer almaktadır.

2.2.5.1.1. Dehidratasyon ve Elektrolit Dengesizlikleri

Şiddetli ve sürekli kusma, vücutta sıvı kaybına ve elektrolit dengesizliklerine yol açarak aşağıdaki durumları ortaya çıkarabilir (29).

- **Hipokalemi:** Uzamış kusma ile birlikte potasyum kaybı yaşanabilir ve bu durum kas güçsüzlüğü, aritmiler ve hiporefleksiye neden olabilir.

- **Hiponatremi:** Aşırı sıvı kaybı ve su içme davranışı, hiponatremiye ve bilinç değişikliklerine yol açabilir.

- **Metabolik Alkaloz:** Aşırı kusmaya bağlı olarak mide asidinin kaybı nedeniyle gelişebilir.

- **Ketoasidoz:** Uzamış açlık durumlarında yağ yakımının artmasına bağlı olarak ketoasidoz gelişebilir ve bu durum anne ve fetüs için tehlikeli olabilir.

2.2.5.1.2. Malnütrisyon ve Vitamin Eksiklikleri

HG'ye bağlı olarak oral alımın azalması, çeşitli besin ögesi eksikliklerine neden olabilir:

- **Tiamin (B1) Eksikliği:** Uzun süreli beslenme yetersizliği ve dekstroz içeren sıvıların yanlış kullanımı sonucu Wernicke ensefalopatisi gelişebilir. Bu durum oftalmopleji, ataksi ve konfüzyon ile karakterizedir ve tedavi edilmezse kalıcı nörolojik sekellere neden olabilir (37).

- **Demir ve B12 Eksikliği:** Anemiye neden olarak halsizlik ve yorgunluk yapabilir.

- **Hipoproteinemi:** Albümin düşüklüğü, ödem gelişmesine yol açabilir.

2.2.5.1.3. Gastrointestinal Komplikasyonlar

Uzamış kusmaya bağlı olarak aşağıdaki gastrointestinal sorunlar ortaya çıkabilir:

- **Mallory-Weiss Sendromu:** Kusma sırasında özofagus mukozasında yırtılmalar meydana gelerek hematemez (kanlı kusma) gelişebilir.

- **Gastroözofageal Reflü:** Uzamış kusma ve mide asidinin sürekli özofagusa geri kaçışı nedeniyle özofajit oluşabilir (21).

2.2.5.1.4. Kardiyovasküler ve Hemodinamik Değişiklikler

Şiddetli sıvı kaybı ve elektrolit dengesizlikleri şu durumlara yol açabilir:

- **Orta ve ağır dehidratasyon:** Hipotansiyon, taşikardi ve şok tablosu gelişebilir.
- **Venöz Tromboembolizm:** Uzun süreli yatak istirahati, sıvı kaybı ve hiperkoagülabilite, tromboembolik olay riskini artırabilir (38).

2.2.5.1.5. Psikososyal ve Mental Sağlık Etkileri

HG, ciddi psikolojik stres ve yaşam kalitesinde bozulmalara yol açabilir:

- **Anksiyete ve Depresyon:** Sürekli bulantı ve kusma, gebelik sürecinin zorlaşmasına neden olabilir ve depresyon gelişme riskini artırabilir.
- **Gebelikten Kaçınma ve Travma:** Daha önce HG geçiren kadınların, tekrar gebe kalmaktan kaçındıkları ve bu durumun psikososyal etkilerinin uzun yıllar sürebildiği bildirilmiştir (15).

2.2.5.2. Fetal Komplikasyonlar ve Sonuçlar

HG'nin fetal sağlık üzerinde de çeşitli olumsuz etkileri olabilir. Bu etkiler genellikle maternal beslenme bozuklukları ve sıvı-elektrolit dengesizlikleri ile ilişkilidir.

2.2.5.2.1. Düşük Doğum Ağırlığı ve İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı (IUGR)

- Anne adayının yetersiz beslenmesi ve malnütrisyonu, fetal gelişimin yavaşlamasına neden olabilir.
- HG'li gebelerde, doğum ağırlığının düşük olması (%15-20 oranında artmış risk) ve gebelik haftasına göre küçük bebek doğurma olasılığı artmıştır (14).

2.2.5.2.2. Preterm Doğum Riski

- HG'ye bağlı olarak maternal stres, inflamasyon ve malnütrisyon, preterm doğum riskini artırabilir.
- Yapılan çalışmalar, şiddetli HG geçiren gebelerde erken doğum oranlarının %10-15 oranında arttığını göstermektedir (39).

2.2.5.2.3. Plasental Yetmezlik ve Oksijenizasyon Bozuklukları

- HG'nin maternal dolaşımda hipotansiyona neden olması ve besin eksikliklerine yol açması, plasental kan akımını azaltarak fetal oksijenizasyonu etkileyebilir.
- Bu durum, fetal distres riskini artırabilir ve ilerleyen gebelik haftalarında intrauterin hipoksi gelişme olasılığını yükseltebilir (14).

2.2.5.2.4. Nörogelişimsel Etkiler

- Anne karnında uzun süreli besin eksikliği ve stresin fetal beyin gelişimini olumsuz etkileyebileceği öne sürülmektedir.
- HG ile doğan çocuklarda nörogelişimsel bozukluklar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu riskinin arttığı bazı çalışmalarda bildirilmiştir (40).

2.3. İNFLAMASYON

2.3.1. İnflamasyonun Tanımı ve Genel Önemi

İnflamasyon, organizmanın zararlı uyaranlara (enfeksiyöz etkenler, doku hasarı, toksinler veya otoimmün uyarılar gibi) verdiği kompleks, koordineli ve koruyucu bir immün yanıttır. Bu yanıt, hasarlı dokunun temizlenmesi, patojenlerin eliminasyonu ve doku bütünlüğünün yeniden sağlanması amacıyla lokal ve sistemik düzeyde çeşitli hücresel ve moleküler mekanizmaları devreye sokar. İnflamatuar süreç, genellikle proinflamatuar sinyallerin aktivasyonu, immün hücrelerin hasar bölgesine göçü, vasküler geçirgenliğin artışı, sitokin ve kemokin salınımı ile karakterizedir. Akut inflamasyon, hızlı başlangıçlı ve sınırlı süreli bir yanıttır; çoğunlukla tamamen iyileşmeyle sonuçlanır. Buna karşılık, inflamasyonun yeterince

regüle edilememesi veya kronikleşmesi, doku hasarı, fibrozis ve sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) gibi çeşitli patolojik sonuçlara yol açabilir (41, 42).

İnflamasyon, bağışıklık sisteminin hem doğuştan gelen (innate) hem de edinilmiş (adaptif) kollarını içerir. İlk savunma hattını oluşturan doğuştan gelen immünite, başlıca nötrofiller, monositler, makrofajlar ve doğal öldürücü (NK) hücreler aracılığıyla yürütülürken; adaptif yanıt, daha geç aktive olan T ve B lenfositlerini içerir. Doğuştan gelen yanıt hızlı ve non-spesifik olup, patojenlere ait moleküler desen tanıma reseptörleri (PRR) ve Toll-like reseptörler (TLR) aracılığıyla düzenlenir. Bu süreçte sitokinler (örneğin IL-1β, TNF-α, IL-6) ve kemokinler aracılığıyla hücre-hücre iletişimi ve inflamatuar kaskadlar aktive edilir. Adaptif bağışıklık ise antijen-spesifik yanıtın oluşmasında görev alarak hafıza gelişimini sağlar ve uzun vadeli koruma sunar (43, 44).

Fizyolojik bir süreç olarak inflamasyon, doku bütünlüğünün korunması ve patojenlere karşı savunmanın sürdürülmesinde hayati öneme sahiptir. Ancak, inflamatuar yanıtın disfonksiyonu veya regülasyonundaki bozukluk, pek çok akut ve kronik hastalığın (örneğin sepsis, otoimmün hastalıklar, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar ve çeşitli kanser türleri) temelini oluşturur (45, 46). Bu nedenle inflamasyon, yalnızca bir immün yanıt değil, aynı zamanda sistemik hastalıkların patogenezinde merkezi bir role sahip biyolojik bir olay olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, inflamasyonun yalnızca patojenlere karşı değil, aynı zamanda steril (enfeksiyon dışı) uyarılara karşı da aktive olabileceğini göstermiştir. Bu tür inflamasyon, genellikle "dangers-associated molecular patterns" (DAMPs) adı verilen endojen sinyaller aracılığıyla başlatılır ve örneğin travma, hipoksi, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi durumlarda görülür (47). Bu bağlamda inflamasyon, yalnızca bağışıklık sistemi ile sınırlı kalmayan; nöroimmün, metabolik ve endokrin sistemlerle sürekli etkileşim halinde olan çok yönlü bir süreçtir.

Özellikle gebelik gibi immün toleransın yeniden şekillendiği fizyolojik durumlarda inflamasyonun hem lokal (örneğin implantasyon bölgesi) hem de sistemik düzeyde zamanlaması ve yoğunluğu büyük önem taşır. Gebeliğin fizyolojik inflamatuar fazları göz önünde bulundurulduğunda, bu sürecin normal sınırlar içinde seyretmesi anne-fetüs sağlığı açısından kritik önemdedir. Aksi halde, kontrolsüz

inflamasyonun preeklampsi, erken doğum veya HG gibi komplikasyonlarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (17).

2.3.2. İnflamasyon Mediatörleri: Temel Bileşenler

İnflamatuar yanıt, zararlı uyaranlara karşı vücudun gösterdiği sistemik ve lokal savunma sürecidir. Bu sürecin etkin bir şekilde başlatılması, düzenlenmesi ve sonlandırılması; çeşitli inflamasyon mediatörlerinin kontrollü ve zamanlamalı bir şekilde salınması ile sağlanır. İnflamasyon mediatörleri; sitokinler, kemokinler, lipid türevleri, komplement proteinleri, proteazlar, reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) gibi çok sayıda biyokimyasal bileşeni içerir. Bu mediatörler, farklı immün hücreler ve dokular tarafından sentezlenerek inflamasyonun yönünü belirler; hücre göçünü yönetir, vasküler geçirgenliği düzenler ve hasarlı dokunun tamirini koordine eder (42, 48).

2.3.2.1. Sitokinler

Sitokinler, hücreler arası iletişim sağlayan ve inflamasyon sürecinin temel regülatörleri olan küçük glikoprotein yapısında moleküllerdir. Proinflamatuar sitokinler arasında en bilinenleri interlökin-1β (IL-1β), TNF-α, IL-6, interlökin-17 (IL-17) ve interferon-gamma (IFN-γ)'dır. Bu mediatörler inflamatuar sürecin başlatılmasında ve sürdürülmesinde görev alır. Örneğin TNF-α, endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak nötrofillerin dokuya transmigrasyonunu kolaylaştırır; IL-6 ise hepatositlerde akut faz reaktanlarının (CRP, fibrinojen vb.) sentezini uyarır (49, 50).

Öte yandan, inflamasyonun çözülme (rezolüsyon) evresinde anti-inflamatuar sitokinler görev alır. İnterlökin-10 (IL-10) ve transforming growth factor-beta (TGF-β), proinflamatuar sitokinlerin üretimini baskılayarak immün yanıtı dengeleyici yönde düzenler (51).

2.3.2.2. Kemokinler

Kemokinler (kemotaktik sitokinler), başta nötrofiller ve monositler olmak üzere lökositlerin inflamasyon bölgesine kemotaksisini sağlayan küçük proteinlerdir.

CXC ve CC alt sınıfları en çok bilinen kemokin gruplarıdır. Örneğin IL-8 (CXCL8), nötrofil kemotaksisinde önemli bir rol oynar. Kemokinler aynı zamanda endotel hücreleriyle etkileşerek damar geçirgenliğini ve lökosit adezyonunu artırır. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), monositlerin dokuya göçünden sorumludur ve kronik inflamasyonun gelişiminde etkin rol oynar (52).

2.3.2.3. Lipid Mediatörleri

Araşidonik asit metabolitleri inflamasyonun erken fazında etkili olan önemli lipid mediatörleridir. Prostaglandinler (örneğin prostoglandin E2 (PGE_2)), tromboxanlar ve lökotrienler (örneğin lökotrien B4 (LTB_4)) gibi ürünler, hem vazodilatasyonu hem de vasküler geçirgenliği artırarak inflamasyon bölgesine daha fazla immün hücre ulaşmasını sağlar. Özellikle PGE_2, ateş yanıtının gelişmesinde ve ağrı hissinin oluşmasında kritik rol oynar. Lökotrienler, özellikle nötrofil kemotaksisinde etkilidir. Lipid mediatörleri aynı zamanda inflamasyonun çözülme evresinde de etkilidir; lipoksinler ve resolvinler gibi bazı lipid türevleri, anti-inflamatuar etkiler göstererek sürecin sonlandırılmasına katkıda bulunur (53, 54).

2.3.2.4. Komplement Sistemi

Komplement sistemi, humoral immünitenin bir bileşeni olup, klasik, lektin ve alternatif olmak üzere üç yolla aktive olur. Aktivasyon sonucu oluşan C3a, C4a ve C5a gibi anafilatoksinler, mast hücrelerini aktive ederek histamin salınımına ve damar geçirgenliğinin artmasına neden olur. Ayrıca C5a, lökositlerin kemotaksisini ve fagositik aktivitesini uyarır. Komplement ürünleri hem patojen eliminasyonunu kolaylaştırır hem de inflamasyonu destekleyici niteliktedir (55).

2.3.2.5. Hücresel Enzimler ve Reaktif Ara Ürünler

İmmün hücreler tarafından üretilen ROS ve NO, hem mikrobisidal etki gösterir hem de inflamatuar doku hasarına yol açabilir. Bu moleküller özellikle nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilir. NO, vazodilatasyon ve platelet agregasyonunun inhibisyonu gibi etkileriyle damar sistemi üzerinde önemli düzenleyici etkilere sahiptir. Bununla birlikte, kontrolsüz ROS ve NO salınımı, oksidatif stres yoluyla hücresel hasarı artırabilir (56).

2.3.2.6. İnflamatuar Hücrelerin Rolü

İnflamatuar mediatörlerin çoğu, başta nötrofiller, monositler/makrofajlar, lenfositler ve dendritik hücreler olmak üzere çeşitli immün hücrelerden kaynaklanır.

- Nötrofiller, inflamasyonun erken evresinde olay yerine ilk ulaşan hücreler olup, fagositoz ve ROS üretimi ile mikroorganizmalara karşı savunma sağlar.
- Monositler, dokuya geçerek makrofajlara dönüşür ve inflamatuar mediatörlerin sentezinde aktif rol alır. Makrofajlar ayrıca doku tamirinde de görevlidir.
- T lenfositleri, özellikle kronik inflamasyonda önemli olup, Th1/Th2/Th17 gibi alt gruplarıyla sitokin dengesini belirler.
- B lenfositleri, antikor üretimi yoluyla humoral yanıtı yönetir.
- Treg (regülatör T hücreleri), inflamasyonu baskılayarak otoimmüniteye karşı koruma sağlar.

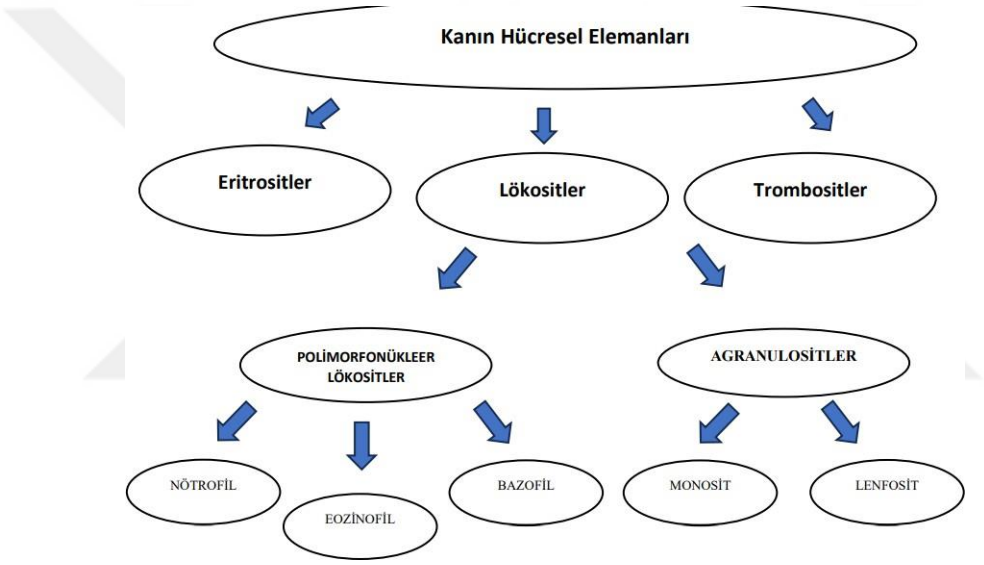
Bu hücrelerin inflamasyon bölgesine göçü, yukarıda bahsedilen kemokinler, adezyon molekülleri ve damar geçirgenliği ile düzenlenir. Özellikle nötrofil ve monositlerin sayısındaki artış ile lenfosit sayısındaki azalma, sistemik inflamasyonun ciddiyetini yansıtan hematolojik göstergelerdir ve NLR, MLR, PLR gibi oranlar aracılığıyla değerlendirilebilir.

2.3.3. Hematolojik İnflamasyon Belirteçleri ve Klinik Kullanımları

İnflamatuvar yanıtın değerlendirilmesinde, geleneksel inflamasyon göstergeleri olan eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi biyokimyasal parametrelerin yanı sıra, son yıllarda tam kan sayımına dayalı hematolojik oranlar, inflamasyonun ucuz, kolay ve erişilebilir göstergeleri olarak ön plana çıkmıştır. Bu oranlar, özellikle NLR, MLR ve PLR şeklinde adlandırılmakta olup; immün sistemdeki hücresel dengeyi yansıtarak sistemik inflamasyonun derecesi hakkında bilgi vermektedir (57, 58).

2.3.3.1. Tam Kan Hücre Parametreleri

Tam kan sayımı, sistemik fizyolojik durumların değerlendirilmesinde sıklıkla başvurulan temel laboratuvar testlerinden biridir. Bu analiz, immün sistemin hücresel bileşenleri hakkında dolaylı bilgi vererek inflamasyonun varlığı ve şiddetinin anlaşılmasında klinik değere sahiptir. Özellikle nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit gibi hücreler, inflamatuar süreçlerin ana düzenleyicileri olup, bu hücrelerin sayısal değişimleri sistemik inflamasyonun karakteri hakkında önemli ipuçları sunar (59).



Şekil 1. Kanın Hücresel Elemanları (60).

2.3.3.1.1. Nötrofiller

Nötrofiller, periferik kanda en fazla bulunan lökosit alt grubudur ve doğuştan gelen bağışıklık sisteminin ilk savunma hattını oluştururlar. Genellikle enfeksiyon ve doku hasarı gibi inflamatuar durumlara karşı hızlı ve kısa süreli yanıt verirler.

Patojen tanıma sonrası nötrofiller:

- İnflamasyon bölgesine kemotaksis yoluyla göç eder,
- Fagositoz ve lizozomal enzimler aracılığıyla mikroorganizmaları ortadan kaldırır,
- ROS ve proteolitik enzimler salgılayarak antimikrobiyal etki gösterir.

Akut inflamasyon durumlarında nötrofil sayısı belirgin şekilde artar ve bu artış, sistemik inflamatuar yükle doğrudan ilişkilidir (61).

2.3.3.1.2. Lenfositler

Lenfositler, immün sistemin adaptif (öğrenilmiş) bileşeni olup, uzun süreli ve spesifik bağışıklık yanıtlarının temelini oluştururlar. T ve B lenfositleri başlıca iki alt grubu oluşturur:

- T lenfositleri, sitotoksik (CD8+) ve yardımcı (CD4+) alt gruplara ayrılır; hücresel bağışıklığın düzenlenmesinde görev alırlar.
- B lenfositleri, plazma hücrelerine farklılaşarak antikor üretimini sağlar.

Lenfosit sayısındaki azalma (lenfopeni), genellikle stres, viral enfeksiyonlar, kortikosteroid kullanımı ve inflamasyonun şiddetli olduğu durumlarda görülür. Bu nedenle nötrofil artışı ile birlikte lenfosit azalması, inflamasyonun sistemik düzeyde ciddi olduğuna işaret edebilir (62).

2.3.3.1.3. Monositler

Monositler, dolaşımda bulunan fagositik hücrelerdir ve inflamasyon bölgesine ulaştıklarında makrofajlara veya dendritik hücrelere dönüşerek fagositoz, antijen sunumu ve sitokin üretimi gibi görevleri yerine getirirler. Özellikle kronik inflamasyonun sürdürücüsü olan proinflamatuar sitokinlerin (IL-1β, TNF-α, IL-6) kaynağı olarak işlev görürler.

Monosit artışı (monositoz), sıklıkla kronik inflamatuvar hastalıklar, bazı enfeksiyonlar ve otoimmün durumlarla ilişkilidir. Ayrıca monositlerin aktive olması, inflamasyonun geç fazının ve doku yeniden yapılanmasının önemli bir göstergesi olabilir (63).

2.3.3.1.4. Trombositler

Trombositler, primer olarak hemostazda görev alan hücre parçalarıdır; ancak son yıllarda immünolojik işlevlerinin de önemli olduğu anlaşılmıştır. İnflamasyon sırasında trombositler:

- Sitokin ve kemokin salınımı yaparak immün hücrelerin aktivasyonuna katkı sağlar,
- Endotel hücreleriyle etkileşime girerek vasküler geçirgenliği etkiler,
- Lökositlerle kompleks oluşturarak inflamasyon bölgesine hücre göçünü düzenler.

Gebelik gibi fizyolojik stres durumlarında trombosit sayısı nispeten artabilir veya aktivasyonu artmış olabilir. Bu nedenle trombosit düzeyindeki değişimler, inflamatuar sürecin bir parçası olarak değerlendirilmektedir (64).

Bu temel hücre gruplarının sayısal değişimleri ve oranları, inflamasyonun niteliği hakkında daha ayrıntılı bilgiler sunabilir. Özellikle nötrofil ve monosit artışı, lenfosit sayısındaki göreli azalma ve trombosit aktivasyonu, sistemik inflamatuar durumların karakteristik hematolojik bulguları arasında yer almaktadır. Bu nedenle hematolojik oranlar olan NLR, MLR ve PLR, bu hücresel dengenin klinik olarak yansıtılabildiği parametreler olarak dikkat çekmektedir.

2.3.3.2. Hematolojik Oranlar

Tam kan sayımı parametrelerinden hesaplanan bazı oranlar, bağışıklık sisteminin hücresel bileşenleri arasındaki dengeyi yansıtarak sistemik inflamatuar durumlar hakkında değerli bilgiler sunmaktadır. Bu oranlar; NLR, MLR ve PLR olarak tanımlanır. İnflamasyonun doğası gereği bazı hücrelerin artması (örn. nötrofiller, monositler, trombositler) ve bazı hücrelerin azalması (örn. lenfositler), bu

oranların yükselmesine yol açar. Bu durum, vücutta sistemik inflamasyonun derecesiyle ilişkilendirilmektedir (57, 58).

2.3.3.2.1. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLR)

NLR, periferik kanda mutlak nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranlanmasıyla hesaplanır. Bu parametre, inflamasyonun akut fazında nötrofillerin artması ve eş zamanlı olarak lenfosit sayısının azalması eğilimini yansıtır. Nötrofil artışı, doğuştan gelen immün sistemin aktive olduğunu gösterirken; lenfositopeni, genellikle sistemik stres veya bağışıklık baskılanmasını işaret eder. Dolayısıyla yüksek NLR, aktif inflamatuvar yanıt ile birlikte immün regülasyondaki bir dengesizliği yansıtır (65).

NLR, başta enfeksiyon hastalıkları, kardiyovasküler hastalık (KVH), maligniteler, otoimmün ve romatolojik hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumda tanısal ve prognostik bir belirteç olarak kullanılmaktadır. Örneğin, sepsis ve ağır enfeksiyonlarda NLR düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği ve bu yükselişin mortalite ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (66). Yine, kanser hastalarında tedavi öncesi yüksek NLR değerleri, kötü sağkalım ve tedaviye yanıtsızlıkla ilişkilendirilmiştir (67). Ayrıca NLR'nin bazı jinekolojik durumlarda da (ör. preeklampsi, erken doğum tehdidi, HG) hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğine dair veriler artmaktadır.

2.3.3.2.2. Monosit/Lenfosit Oranı (MLR)

MLR, mutlak monosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır. Monositler, inflamasyonun özellikle kronik fazında görev alan fagositik hücrelerdir. Aktive olduklarında dokuya göç ederek makrofaj veya dendritik hücrelere dönüşürler ve proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde önemli rol oynarlar. Bu yönüyle, MLR inflamasyonun monositik bileşenini yansıtan bir göstergedir.

Yapılan çalışmalarda, yüksek MLR düzeylerinin sepsis, tüberküloz, koroner arter hastalığı, bazı hematolojik maligniteler ve otoimmün hastalıklar gibi durumlarda anlamlı olduğu gösterilmiştir (68). Özellikle romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus(SLE) gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda, MLR düzeylerinin hastalık aktivitesiyle paralel seyrettiği bildirilmiştir. Ayrıca son dönem

çalışmalarda, bazı solid tümörlerde MLR'nin, NLR ve PLR'ye kıyasla daha yüksek prognostik doğruluk sunduğu ifade edilmektedir (69).

2.3.3.2.3. Platelet/Lenfosit Oranı (PLR)

PLR, trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı olarak tanımlanır. Trombositler, yalnızca hemostaz değil, aynı zamanda inflamatuvar süreçlerde aktif rol oynayan immünomodülatör hücrelerdir. Sitokin ve kemokin üretimi, endotelyal hücrelerle etkileşim ve inflamasyon bölgesine hücre göçünün desteklenmesi gibi görevleri bulunur. Bu bağlamda PLR, hem protrombotik eğilimi hem de sistemik inflamasyon düzeyini aynı anda yansıtan bileşik bir göstergedir.

PLR'nin yüksekliği; malignite, KVH, akut koroner sendrom, diyabetik komplikasyonlar ve inflamatuvar jinekolojik durumlar ile ilişkilendirilmiştir (70). Özellikle bazı jinekolojik kanserlerde (ör. endometrium, over, serviks) PLR'nin tanı koydurucu olmasa da, prognoz tahmini açısından yardımcı bir parametre olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, PLR'nin enfeksiyon kaynaklı inflamasyonda NLR ile birlikte kullanıldığında tanı gücünü artırdığı da bildirilmiştir (71).

2.3.3.2.4. Klinik Kullanım Alanları

NLR, MLR ve PLR gibi hematolojik inflamasyon belirteçleri, son yıllarda farklı tıbbi alanlarda artan sıklıkla kullanılmaktadır. Tam kan sayımı gibi yaygın bir testten elde edilebilmeleri ve inflamatuar süreçlerin doğrudan birer yansıması olmaları, bu oranları tanı, prognoz belirleme ve tedaviye yanıt takibi gibi pek çok klinik amaçla değerli hale getirmiştir (57).

2.3.3.2.4.1. Enfeksiyon Hastalıkları ve Sepsis

Enfeksiyon hastalıklarında bağışıklık sisteminin verdiği yanıt, hematolojik parametreler aracılığıyla takip edilebilir. Akut enfeksiyonlarda nötrofil sayısında artış, sistemik inflamasyonun belirgin bir göstergesidir. Bu süreçte:

- Yüksek NLR, bakteriyel enfeksiyonlarda viral etkenlerden ayırt edici olabilir,
- NLR ≥5, genellikle ciddi enfeksiyonları veya sepsisi düşündürür,

- PLR’nin artışı, enfeksiyonla birlikte gelişen protrombotik aktiviteye işaret edebilir.

Ayrıca, bu parametreler sepsiste mortalite öngörüsünde de kullanılmıştır. Örneğin, yüksek NLR düzeylerinin sepsiste ölüm riskini artırdığı ve yoğun bakım yatış süresini uzattığı gösterilmiştir (66).

2.3.3.2.4.2. Kardiyovasküler ve Metabolik Hastalıklar

Kronik inflamasyon, KVH’ın patogenezinde önemli bir rol oynar. Yapılan çalışmalarda:

- NLR’nin artışı, stabil koroner arter hastalığında artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur,
- PLR, miyokard enfarktüsü ve inme gibi durumlarda hem inflamasyonu hem de tromboz riskini yansıtarak prognostik bilgi sunabilir.

Ayrıca, diyabetik hastalarda bu oranların yüksekliği artmış kardiyovasküler komplikasyon riski ile ilişkilendirilmiştir (58).

2.3.3.2.4.3. Maligniteler (Solid Tümörler ve Hematolojik Kanserler)

Kanser hastalarında sistemik inflamasyon, tümör progresyonu ve immün baskı arasında güçlü bir ilişki söz konusudur. Bu bağlamda:

- Yüksek NLR, birçok solid tümörde (ör. kolorektal, meme, akciğer, over) kötü sağkalım ve tedaviye yanıtsızlık ile ilişkilidir,
- PLR yüksekliği, özellikle gastrointestinal ve jinekolojik kanserlerde daha kısa progresyonsuz sağkalım ile bağlantılı bulunmuştur,
- MLR, özellikle bazı hematolojik malignitelerde ve metastatik solid tümörlerde prognoz belirleyici bir parametre olarak öne çıkmaktadır (67).

Bu nedenle, bu oranlar kanser tedavisinde hem başlangıçta risk sınıflamasında hem de tedaviye yanıtın takibinde kullanılmaktadır.

2.3.3.2.4.4. Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar

Otoimmün hastalıklarda bağışıklık sisteminin disfonksiyonu, hematolojik parametrelerde belirgin değişikliklere neden olur. Özellikle:

- RA, SLE, Behçet hastalığı ve ailesel akdeniz ateşi (FMF) gibi hastalıklarda NLR ve PLR'nin yüksekliği, hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir,
- Anti-inflamatuar tedaviye yanıtla birlikte bu oranlarda düşüş gözlenmesi, tedavi takibinde kullanılabilecek non-invaziv göstergeler olarak değerlendirilmiştir (72).

2.3.3.2.4.5. Obstetrik ve Jinekolojik Durumlar

Gebelik fizyolojisinde bağışıklık yanıtı değişkenlik gösterir ve bazı komplikasyonlar inflamatuar mekanizmalarla ilişkilidir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, NLR, MLR ve PLR'nin obstetrik alanlarda da klinik kullanıma girdiğini göstermektedir:

- Preeklampsi, erken doğum tehdidi, IUGR gibi durumlarda bu oranlar anlamlı farklılıklar göstermektedir,
- Özellikle HG gibi gebelikle ilişkili inflamatuvar durumlarda, bu oranların yüksekliği hem tanı koydurmada hem de hastalık şiddetini öngörmede destekleyici rol oynayabilir.

Tablo 3. Hematolojik Belirteçlerin Klinik Kullanım Alanları

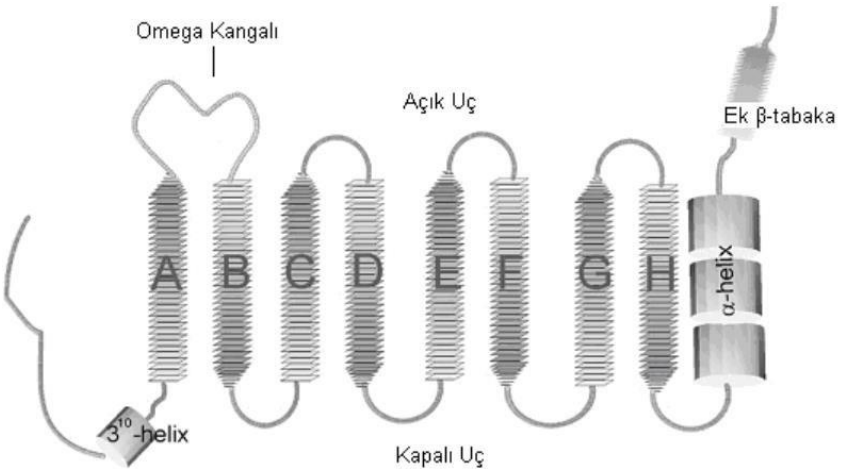
Klinik Alan	Kullanımı	Yorum
Enfeksiyonlar	Tanı, prognoz	NLR ≥5, PLR yardımcı
Kanserler	Risk sınıflama	↑ NLR/PLR = kötü prognoz
Kardiyovasküler	Mortalite tahmini	NLR >3–4 = KV risk ↑
Romatolojik	Aktivite izlemi	↑ NLR/PLR = alevlenme
Obstetrik & Jinekolojik	Tanı ve izlem	Preeklampsi, preterm doğum vb.

2.4. LİPOKALİNLER

2.4.1. Lipokalinlerin Genel Özellikleri

Lipokalinler, küçük moleküler ağırlığa sahip, hidrofobik molekülleri bağlayabilen ve çok çeşitli fizyolojik süreçlerde görev alan bir protein ailesidir. Genellikle 160 ila 180 amino asit kalıntısından oluşan bu proteinler, yaklaşık 18–30 kDa arasında moleküler ağırlığa sahiptir (73). Lipokalin ailesi üyeleri, yapısal olarak sekiz antiparalel β-zincirinden oluşan karakteristik bir fıçı benzeri (β-barrel) protein katlanma motifine sahiptir. Bu yapı, proteinin merkezinde yer alan ve hidrofobik ligandların bağlandığı "kaliks" olarak adlandırılan özgün bir bağlanma cebinin oluşumuna olanak tanır (74, 75).

Lipokalinlerin üç boyutlu yapısı sadece β-varil motifinden ibaret olmayıp, bu motifle ilişkili olarak işlev gören ikincil yapı elemanlarını da içerir. Bu yapılar arasında A zinciri, F-G döngüsü ve H zinciri yer alır (Şekil 2). A zinciri, varilin başlangıcında yer alarak yapının stabilitesine katkıda bulunur. F-G döngüsü ise bağlanma cebinin üst kısmında yer alır ve bazı lipokalinlerde adeta "kapak mekanizması" gibi davranarak ligandların bağlanma veya salınımını düzenler. H zinciri ise yapının kapanış bölümünde yer alarak genel konformasyonun korunmasında rol alır (76). Bu yapısal özellikler, lipokalinlerin hidrofobik ligandlarla yüksek özgüllükte etkileşim kurmasına olanak tanır.



Şekil 2. Lipokalin molekülünün sekonder yapısını gösteren şematik temsili

(A-H harfleri "barrel" yapısının oluşumuna katılan β-zincirleridir) Bu yapı, Flower ve arkadaşlarının 2000 yılında yayımladığı model temel alınarak modifiye edilmiştir (77).

Lipokalin ailesi, filogenetik olarak oldukça geniş ve evrimsel açıdan yüksek düzeyde korunmuş bir protein ailesidir. Amino asit sekans homolojisi genellikle düşük olmasına rağmen, üç boyutlu yapı motifinin korunmuş olması, lipokalinlerin fonksiyonel olarak birbirine benzer görevler üstlenmesini sağlar. Evrimsel olarak hem omurgalı hem de omurgasız türlerde yer alan bu proteinler, çeşitli çevresel ve fizyolojik koşullara adaptasyonda önemli roller üstlenir (78).

Lipokalinler temel olarak hidrofobik küçük moleküllerin taşınmasında görev alır. Retinoidler, steroid hormonlar, yağ asitleri, kokusal bileşikler ve bakteriyel sideroforlar gibi çok çeşitli ligandları bağlayabilirler. Bu özellik, lipokalinlerin vitamin taşınımı, lipid metabolizması, hücreler arası sinyal iletimi, toksik bileşiklerin detoksifikasyonu ve bağışıklık yanıtı gibi birçok metabolik ve immünolojik süreçte görev almasını sağlar (79). Özellikle enfeksiyon sırasında bazı lipokalinlerin bakteriyel sideroforlarla kompleks oluşturarak mikroorganizmaların demir alımını engellediği ve böylece doğuştan bağışıklık sistemine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (80).

Bu protein ailesi memelilerde başta olmak üzere çok çeşitli canlılarda bulunur ve karaciğer, böbrek, akciğer, testis, uterus, beyin ve bağışıklık sistemi gibi farklı

organ ve dokularda eksprese edilebilir. Lipokalinlerin ekspresyon düzeyi; hormonal sinyaller, inflamatuar uyaranlar, oksidatif stres gibi çevresel ve patofizyolojik koşullara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Örneğin, akut faz yanıtı sırasında bazı lipokalinlerin plazma konsantrasyonlarında belirgin artışlar gözlenmiştir (81).

Lipokalin ailesine ait başlıca proteinler arasında retinol bağlayıcı protein (RBP4), α1-mikroglobulin, lipokalin-1 (tear lipocalin), apolipoprotein D ve LCN2 yer alır. Her biri farklı dokularda farklı işlevler üstlenmektedir. Örneğin RBP4, A vitamini taşınımında görev alarak görme fonksiyonunda kritik rol oynarken; tear lipocalin, gözyaşı film tabakasının stabilitesini korur. Apolipoprotein D ise sinir sistemiyle ilişkili süreçlerde, özellikle de yaşlanma ve nörodejenerasyon ile ilgili mekanizmalarda görev alır (82).

Lipokalinler yalnızca taşıyıcı moleküller değil, aynı zamanda hücre sinyalizasyonu, apoptoz regülasyonu, doku yenilenmesi ve immün yanıtın düzenlenmesinde aktif rol alan fonksiyonel proteinlerdir. Bazı lipokalinlerin, spesifik hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşerek hücre içi sinyal yollarını tetiklediği ve böylece hücre proliferasyonu, farklılaşması ve immün yanıt gibi süreçleri etkileyebildiği gösterilmiştir (83). Bu özellikleri nedeniyle lipokalinler, fizyolojik homeostazın korunmasında önemli biyomoleküller olarak kabul edilmektedir.

2.4.2. Lipokalin-2

2.4.2.1. Tanım ve Tarihsel Arka Plan

LCN2, ilk olarak 1993 yılında insan nötrofillerinden izole edilen ve başlangıçta “neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)” olarak adlandırılan bir glikoproteindir (84). Bu molekül, daha sonra “LCN2”, “24p3” ve “siderokalin” gibi farklı adlarla da tanımlanmıştır. LCN2, 25 kDa civarında moleküler ağırlığa sahip, küçük fakat fonksiyonel açıdan oldukça dinamik bir proteindir. Başlangıçta sadece nötrofil granüllerinde bulunduğu düşünülse de, zaman içinde farklı dokularda da sentezlendiği ve çok sayıda biyolojik süreçte görev aldığı gösterilmiştir (85).

LCN2, lipokalin ailesinin bir üyesi olarak, karakteristik β-baril yapısına sahip olup, bu yapı sayesinde çeşitli hidrofobik molekülleri bağlayabilmektedir. Molekülün

özgül olarak bağlayabildiği en önemli ligandlardan biri, bakteriyel sideroforlar aracılığıyla taşınan demir kompleksleridir. Bu nedenle LCN2, demir metabolizmasında önemli bir düzenleyici rol oynar ve enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtının bir parçası olarak görev yapar (80).

Tanımlandığı ilk yıllarda, LCN2'nin esasen matrix metalloproteinaz-9 (MMP-9) ile kompleks oluşturduğu ve bu sayede inflamatuvar süreçlerde aktif hale geldiği ortaya konmuştur. Bu etkileşim, LCN2'nin sadece taşıyıcı bir molekül olmadığını, aynı zamanda inflamasyon, doku hasarı, hücre proliferasyonu ve apoptoz gibi süreçlerde aktif rol aldığını göstermiştir (86).

Zamanla yapılan çalışmalar, LCN2'in çeşitli patofizyolojik koşullarda, özellikle de inflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı, malignite ve metabolik stres gibi durumlarda ekspresyonunun arttığını göstermiştir. Bununla birlikte, son yıllarda gebelik fizyolojisi ve gebeliğe bağlı komplikasyonlardaki (örneğin preeklampsi, gestasyonel diyabet, IUGR) potansiyel rolü giderek daha fazla araştırma konusu haline gelmiştir (81).

Bu tarihsel gelişim süreci içerisinde, LCN2'nin yalnızca bağışıklık sisteminde değil, aynı zamanda metabolik, endokrin ve üreme sistemlerinde de önemli roller üstlendiği görülmüştür. Bu çok yönlü biyolojik etki spektrumu, LCN2'yi farklı klinik durumlarda hem tanısal hem de prognostik açıdan değerli bir biyobelirteç konumuna getirmiştir.

2.4.2.2. Moleküler Yapısı ve Genetik Özellikleri

LCN2, 198 amino asitlik bir polipeptit zincirinden oluşan, yaklaşık 25 kDa moleküler ağırlığa sahip, tek zincirli glikoprotein yapısındadır (84). Bu protein, lipokalin ailesine özgü sekiz antiparalel β-zincirinden oluşan kompakt bir β-varil (β-barrel) yapısına sahiptir. Bu yapının merkezinde yer alan hidrofobik bağlanma cebi (kaliks), LCN2'nin küçük molekülleri, özellikle de siderofor-demir komplekslerini, yüksek özgüllükle bağlamasını sağlar (73).

LCN2, insanlarda LCN2 adıyla bilinen gen tarafından kodlanır ve bu gen 17q21.1 kromozom bölgesinde lokalizedir (87). LCN2 geninin transkripsiyonu; enfeksiyon, inflamasyon, oksidatif stres ve hücresel hasar gibi çeşitli biyolojik

uyarıcılar tarafından düzenlenebilir. Bu durum, proteinin çevresel stres yanıtlarına hızlı adaptasyon gösterebilmesini sağlayan önemli bir özelliktir (85).

Protein yapısı, sadece monomerik formda değil, aynı zamanda homodimerik ve MMP-9 ile kompleks formunda da bulunabilir. LCN2 –MMP-9 kompleksi, MMP-9'un proteolitik aktivitesini stabilize ederek doku remodelingi ve inflamatuvar süreçlerde önemli rol oynar (86). Bu kompleks yapı, aynı zamanda LCN2'nin bağ doku homeostazı ve inflamasyon arasındaki dengeyi nasıl etkileyebileceğini göstermektedir.

LCN2, hücre dışı ortamda etkili olmasının yanı sıra, hücre içine alındıktan sonra da biyolojik aktivite gösterir. Hücre içi taşınma, başlıca iki reseptör aracılığıyla gerçekleşir: 24p3 reseptörü (24p3R, solute carrier family 22 member 17 / SLC22A17) ve megalin (LRP2) (88). Bu reseptörler aracılığıyla hücreye giren LCN2, içeriğindeki demir durumuna bağlı olarak hücrelerde proliferasyon ya da apoptoza neden olabilir. Demir yüklü LCN2, hücrelerde demir düzeyini artırarak proliferasyonu desteklerken, demir içermeyen formu apoptozu uyarabilmektedir (89).

Bu çift yönlü biyolojik etki, LCN2'nin sadece bir taşıyıcı protein değil, aynı zamanda hücre kaderini belirleyen bir sinyal aracısı olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca bu özellik, LCN2'nin hem fizyolojik hem de patofizyolojik süreçlerde neden bu denli ilgi çekici bir molekül haline geldiğini açıklamaktadır.

2.4.2.3. Ekspresyon ve Regülasyon

LCN2, başlangıçta yalnızca nötrofil granüllerinde tanımlanmış olmakla birlikte, sonradan yapılan moleküler ve histokimyasal çalışmalar, bu proteinin çok sayıda dokuda ve hücre tipinde eksprese edildiğini ortaya koymuştur. Özellikle epitelyal hücreler, renal tübüler hücreler, hepatositler, adipositler, endometriyal hücreler ve immün sistem hücreleri, LCN2'nin başlıca sentezlendiği yapılardır (85, 88).

LCN2 ekspresyonu, inflamatuvar ve immünolojik uyarılarla güçlü biçimde indüklenebilir. Başta IL-1β, TNF-α ve lipopolisakkarit (LPS) olmak üzere birçok proinflamatuar uyaran, LCN2 geninin transkripsiyonunu aktive eder (90). Bu nedenle LCN2, enfeksiyon veya doku hasarı gibi stres durumlarında erken yanıt veren akut

faz proteinlerinden biri olarak kabul edilir. Transkripsiyonel regülasyonunda NF-κB ve STAT3 gibi önemli sinyal yolağı aktivatörleri yer alır (91).

Fizyolojik koşullarda LCN2 düzeyleri genellikle düşüktür; ancak inflamatuvar süreçlerin başlamasıyla birlikte hızlı bir şekilde artış gösterir. Örneğin, LPS ile uyarılan epitel hücrelerinde LCN2 ekspresyonu sadece birkaç saat içinde anlamlı şekilde yükselmekte ve bu artış, protein düzeylerine de yansımaktadır (92). Bu hızlı yanıt özelliği, LCN2'yi sadece bir taşıyıcı protein değil, aynı zamanda erken inflamatuvar yanıtın bir göstergesi haline getirmektedir.

Bununla birlikte, LCN2 ekspresyonu yalnızca enfeksiyonla sınırlı değildir. Oksidatif stres, hipoksi, apoptoz, insülin direnci, obezite ve hatta hormonal dalgalanmalar da LCN2 geninin ekspresyonunu etkileyebilmektedir (93, 94). Östrojen ve progesteron gibi steroid hormonların, özellikle üreme sistemi dokularında LCN2 düzeylerini modüle edebildiği gösterilmiştir. Bu durum, LCN2'nin gebelik sürecindeki olası fizyolojik rolünü anlamak açısından önemli bir ipucu sunmaktadır.

Ek olarak, bazı çalışmalarda LCN2 düzeylerinin plasenta, amniyotik sıvı ve maternal serum gibi gebeliğe özgü ortamlarda da değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgular, LCN2'nin yalnızca patolojik süreçlerde değil, aynı zamanda normal gebelik fizyolojisinde de düzenleyici rol oynayabileceğini düşündürmektedir (95).

Sonuç olarak, LCN2 ekspresyonu oldukça dinamik, uyarana duyarlı ve çok yönlü sinyal ağları tarafından düzenlenen bir süreçtir. Bu özelliği, onu inflamatuvar yanıtın hassas bir biyolojik göstergesi ve çeşitli hastalık durumlarında potansiyel bir tanısal biyobelirteç adayı haline getirmektedir.

2.4.2.4. Fizyolojik Fonksiyonları

LCN2, yalnızca patolojik süreçlerde değil, aynı zamanda fizyolojik koşullar altında da organizmanın homeostazını korumada önemli roller üstlenen çok yönlü bir proteindir. Bu protein, demir metabolizmasından bağışıklık yanıtına, hücre büyümesi ve ölümünden metabolik düzenlemelere kadar birçok biyolojik sürecin düzenlenmesinde yer almaktadır (96).

2.4.2.4.1. Demir Homeostazı ve Antimikrobiyal Savunma

LCN2'nin en belirgin fizyolojik fonksiyonlarından biri, demir metabolizmasının düzenlenmesidir. Bu molekül, bakteriler tarafından sentezlenen ve demir taşıyan siderofor moleküllerine yüksek afiniteyle bağlanarak demir-siderofor komplekslerini nötralize eder. Bu bağlanma, bakterilerin demir kaynaklarına ulaşmasını engeller ve onların çoğalmasını baskılar; bu nedenle LCN2, doğuştan bağışıklık sisteminin önemli bir bileşeni olarak kabul edilir (80, 90). Bu yönüyle LCN2, enfeksiyonun erken evrelerinde hızlı savunma yanıtı sağlayan bakteriyostatik bir ajan olarak işlev görür.

2.4.2.4.2. Hücre Proliferasyonu, Apoptoz ve Demir Dengelemesi

LCN2, hücre içinde demir homeostazını etkileyerek hücresel proliferasyon ve apoptoz mekanizmalarını doğrudan etkileyebilir. Hücre içine demir taşıyan (holo-LCN2) formu, hücre büyümesini destekleyebilirken, demir içermeyen formu (apo-LCN2), hücre içi demir seviyesini düşürerek apoptozu tetikleyebilir (89). Bu çift yönlü etki, hücrelerin fizyolojik koşullara göre hayatta kalma veya programlı hücre ölümü yönünde karar vermesine aracılık eden önemli bir mekanizmadır.

2.4.2.4.3. Metabolik Fonksiyonlar ve Adipokin Özelliği

Son yıllarda yapılan çalışmalar, LCN2'nin yalnızca bağışıklık sistemine ait bir molekül olmadığını, aynı zamanda adipokin benzeri özellikler taşıyarak enerji metabolizması ve insülin sinyallemesi üzerinde de etkili olduğunu ortaya koymuştur. Adipositlerde üretildiği gösterilen LCN2, obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet ile ilişkili metabolik süreçlerde rol oynayabilir (93). LCN2 düzeyleri ile insülin duyarlılığı arasında negatif bir korelasyon saptanmış, bu nedenle bu molekül bir metabolik stres belirteci olarak önerilmiştir.

2.4.2.4.4. İmmün Sistem ve İnflamatuvar Yanıt

LCN2, doğuştan bağışıklık dışında, edinsel bağışıklık süreçlerinde de etkili olabilir. İnflamatuvar uyaranlarla uyarılan T hücreleri ve dendritik hücreler tarafından da üretilebildiği bildirilmiştir (97). Proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1β, TNF-α) etkisiyle ekspresyonu hızla artan LCN2, bağışıklık sisteminin hızlı tepki

mekanizmalarında görev alır. Ayrıca, makrofaj aktivasyonunda ve inflamatuvar sinyal yollarının modülasyonunda da etkili olabilir.

2.4.2.4.5. Üreme Fizyolojisi ve Gebelikle İlişki

LCN2'nin endometrium, plasenta ve amniyotik sıvı gibi üreme sistemine ait dokularda eksprese edildiği gösterilmiştir. Özellikle steroid hormonların (östrojen ve progesteron) etkisiyle LCN2 düzeylerinin modüle edilebildiği, bu molekülün gebelik boyunca implantasyon, immün tolerans ve plasental gelişim gibi süreçlerde görev alabileceği öne sürülmektedir. Gebelik fizyolojisindeki bu potansiyel rolleri, LCN2'nin patolojik gebelik durumlarındaki düzey değişimlerinin değerlendirilmesini klinik açıdan anlamlı hale getirmektedir.

2.4.2.5 Patolojik Durumlarla İlişkisi

LCN2, fizyolojik koşullarda düşük seviyelerde eksprese edilmesine rağmen, çeşitli patolojik durumlarda belirgin şekilde artan ekspresyon profili ile dikkat çeken bir moleküldür. Enfeksiyon, inflamasyon, doku hasarı, metabolik stres ve neoplastik dönüşüm gibi çok sayıda biyolojik olayda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (81).

2.4.2.5.1. İnflamatuvar ve Enfeksiyöz Hastalıklar

LCN2, özellikle enfeksiyonlara karşı doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir parçası olarak aktif rol oynar. Bakteriyel sideroforları bağlayarak patojenlerin demir erişimini kısıtlaması, onu doğal bir antimikrobiyal ajan haline getirir. Sepsis, bakteriyel pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları ve diğer akut enfeksiyonlarda serum ve idrar düzeylerinde belirgin artış saptanmıştır (91).

Ayrıca, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit), RA ve SLE gibi otoimmün bozukluklarda da LCN2 düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir. Bu durum, kronik inflamasyonun sürdürülebilirliğinde LCN2'nin etkili olabileceğini düşündürmektedir.Ayrıca, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (Crohn hastalığı, ülseratif kolit), RA ve SLE gibi otoimmün bozukluklarda da LCN2 düzeylerinin artmış olduğu bildirilmiştir. Bu durum, kronik inflamasyonun sürdürülebilirliğinde LCN2'nin etkili olabileceğini düşündürmektedir (98).

2.4.2.5.2. Akut ve Kronik Organ Hasarları

Akut böbrek hasarında, LCN2 hem glomerüler hem de tübüler hasarı yansıtan en erken yükselen biyobelirteçlerden biri olarak tanımlanmıştır. Serum ve idrarda ölçülen LCN2 düzeyleri, böbrek fonksiyon bozulması ortaya çıkmadan önce dahi artış gösterebilir (99). Kalp, akciğer ve karaciğer gibi organlarda gelişen akut hasar durumlarında da LCN2 düzeylerinde artış gözlenmiştir (100).

2.4.2.5.3. Onkolojik Durumlar

LCN2, bazı kanser türlerinde tümör hücreleri tarafından aşırı eksprese edilmektedir. Meme, pankreas, mide, kolon ve akciğer kanserlerinde LCN2 düzeylerinin artışı, bu molekülün tümör progresyonu, hücre invazyonu ve metastaz süreçlerinde etkili olabileceğini göstermektedir (101). Ayrıca LCN2'nin MMP-9 ile kompleks oluşturarak ekstrasellüler matriksin yıkımını kolaylaştırdığı, bu sayede tümör hücrelerinin çevre dokulara yayılımını artırabileceği öne sürülmektedir (102).

2.4.2.5.4. Metabolik Bozukluklar

Obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi durumlarda LCN2 düzeylerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir. Adiposit kaynaklı LCN2'nin, sistemik inflamasyonu tetikleyerek insülin sinyal yollarını bozduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, LCN2 hem bir inflamatuvar marker hem de potansiyel bir metabolik disfonksiyon belirteci olarak değerlendirilir (93).

2.4.2.5.5. Gebelikle İlişkili Patolojiler

Gebelik fizyolojisinde rol aldığı düşünülen LCN2, bazı gebelik komplikasyonlarında da anlamlı düzey değişimleri ile ilişkilendirilmiştir. Preeklampsi olgularında hem maternal serumda hem de amniyotik sıvıda LCN2 düzeylerinin belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir. Bu artış, plasental inflamasyon ve vasküler stresin bir sonucu olarak değerlendirilmektedir (103).

Bunun yanı sıra, gestasyonel diyabetus mellitus (GDM), IUGR ve erken doğum riski gibi obstetrik komplikasyonlarda da LCN2 düzeylerinin artabileceği gösterilmiştir. Ancak bu alandaki veriler hâlen sınırlı olup, mekanizmaların tam olarak aydınlatılmasına yönelik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (104).

2.4.2.6. Klinik Önemi ve Biyobelirteç Olarak Kullanımı

LCN2, birçok sistemik hastalıkta ve organ disfonksiyonunda erken yanıt veren bir protein olması nedeniyle, son yıllarda klinik tanı süreçlerinde önemli bir biyobelirteç adayı olarak değerlendirilmektedir. Özellikle enfeksiyon, inflamasyon, akut doku hasarı ve metabolik sendrom gibi çok çeşitli klinik durumlarda serum, plazma, idrar veya diğer vücut sıvılarında kolaylıkla saptanabilir olması, bu molekülün tanısal potansiyelini artırmaktadır (99).

2.4.2.6.1. Akut Böbrek Hasarı ve İdrar LCN2

Klinik uygulamalarda LCN2'nin en yaygın kullanıldığı alanlardan biri akut böbrek hasarının erken tanısıdır. Serum kreatinin düzeyleri, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı yansıtmakta geciktiği için, daha erken yükselen LCN2 düzeyleri erken tanı ve risk sınıflandırmasında büyük avantaj sağlamaktadır. Özellikle kardiyak cerrahi sonrası gelişen akut böbrek hastalığında, LCN2 düzeyleri ilk 2–6 saat içinde belirgin şekilde yükselmekte ve geleneksel biyokimya parametrelerinden çok daha önce böbrek hasarını işaret etmektedir (105).

2.4.2.6.2. Sepsis ve Enfeksiyon Hastalıklarında Tanısal Değer

LCN2, enfeksiyon sırasında nötrofiller ve epitel hücreleri tarafından hızla sentezlenir. Bu özelliğiyle sepsis ve bakteriyel enfeksiyonların ayırıcı tanısında değerlendirilebilecek bir inflamatuvar belirteç haline gelmiştir. LCN2 düzeylerinin enfekte ve enfekte olmayan inflamatuvar süreçler arasında anlamlı farklılıklar göstermesi, bu molekülün tanısal özgüllüğünü artırmaktadır (106). Ayrıca, sepsis prognozunda ve mortalite öngörüsünde de yararlı olabileceği bildirilmiştir.

2.4.2.6.3. Kardiyovasküler ve Metabolik Hastalıklarda Rolü

LCN2, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve ateroskleroz gibi KVH'larda da potansiyel bir belirteç olarak araştırılmıştır. Bu durumlarda hem inflamatuvar yükü hem de endotel disfonksiyonunu yansıtabilir (107). Öte yandan, obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik bozukluklarda artan LCN2 düzeyleri, bu proteinin adipokin benzeri davranarak sistemik inflamasyon ve insülin direnciyle ilişkili olduğunu göstermektedir (93).

2.4.2.6.4. Onkolojide Klinik Kullanım Potansiyeli

Bazı solid tümörlerde (meme, mide, akciğer ve pankreas gibi) aşırı ekspresyon gösteren LCN2, tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz kapasitelerini etkileyebilir. Bu özellikleri, LCN2'nin hem tanısal hem de prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu alandaki klinik uygulamalar henüz sınırlı düzeydedir ve daha fazla prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (101).

2.4.2.6.5. Gebelik ve Obstetrik Komplikasyonlarda Kullanım Potansiyeli

Gebelik fizyolojisi ve komplikasyonlarında da LCN2'nin biyobelirteç olarak kullanım potansiyeli giderek daha fazla ilgi görmektedir. Özellikle preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi patolojilerde hem maternal serumda hem de amniyotik sıvıda artan LCN2 düzeyleri, bu molekülün plasental stres ve vasküler inflamasyon ile ilişkili olabileceğini göstermektedir (104). Ayrıca, erken dönemde ölçülen LCN2 düzeylerinin bu hastalıkların ilerleyişiyle korelasyon göstermesi, onu erken tanı aracı olarak değerli kılmaktadır.

Henüz klinik kılavuzlara tam anlamıyla entegre edilmemiş olsa da, LCN2'nin gebelikte HG gibi henüz yeterince aydınlatılamamış patolojilerdeki rolü güncel araştırmaların odağında yer almaktadır. Bu bağlamda yapılacak prospektif çalışmalar, LCN2'nin obstetrik alanda tanı, prognoz ve tedavi izleminde kullanımını belirlemede yol gösterici olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.07.2024 tarihli toplantısında alınan 2024/13 no'lu kararınca etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışmamız Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir, veriler yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

3.2. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız bir vaka-kontrol araştırmasıdır. Çalışma popülasyonu G Power 3.1 programı kullanılarak %95 güç ve 0.05 tip I hata ile her HG'li olmayan gebe grubu sayısı 43, HG'li gebe grubu sayısı 42 olmak üzere toplam 85 kişi olarak hesaplanmıştır.

16.07.2024-15.04.2025 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 5-16 hafta gebelik haftaları arasında 18-35 yaş arası 42 HG tanılı gebe ve 43 sağlıklı gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Bu grupların verileri hastane bilgi sistemi, dosya, arşiv taramaları, hasta mahremiyeti gözetilerek ve hasta kimlik bilgileri saklı tutularak elde edilmiştir. Hastalara çalışmanın amacı anlatılarak görüşülmüş, yazılı onamları alınmıştır.

3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışma Gurubu:

1. 18-35 yaş aralığında
2. 5-16 hafta arası gebeler
3. Literatüre uygun HG tanısı almış olan gebeler
4. Nullipar

5. BMI: 25 altı olanlar

Kontrol Gurubu:

1. 18-35 yaş aralığında

2. 5-16 hafta arası gebeler

3. Nullipar

4. Literatüre uygun HG tanısı almamış olan gebeler

5. BMI: 25 altı olanlar

3.4. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Çalışma Gurubu

1. Literatüre uygun tanı alan HG tanısı almamış olan gebeler
2. 18 yaş altı 35 yaş üstü
3. 5 hafta altı 16 hafta üstü gebeler
4. BMI 25 üstü olanlar
5. Çoğul gebelik
6. Vestibüler hastalık
7. Hiperparatiroidi
8. Hipertiroidi
9. Gastroenterit
10. Hepatit
11. Safra yolu hastalıkları
12. Piyelonefrit
13. Kronik böbrek hastalığı
14. Kronik karaciğer hastalıkları
15. Kronik kalp hastalıkları
16. Sigara ve alkol kullanımı
17. Böbrek tutulumu olduğu bilinen damar hastalıkları
18. Bulantı ve kusmaya sebep olabilecek migren
19. Gebelik öncesi teşhis konulan psikiyatrik hastalıklar

Kontrol Gurubu:

1. Literatüre uygun tanı alan HG tanısı almış olan gebeler
2. 18yaş altı 35 yaş üstü
3. 5 hafta altı 16 hafta üstü gebeler
4. BMI 25 üstü olanlar
5. Çoğul gebelik
6. Vestibüler hastalık
7. Hiperparatiroidi
8. Hipertiroidi
9. Gastroenterit
10. Hepatit
11. Safra yolu hastalıkları
12. Piyelonefrit
13. Kronik böbrek hastalığı
14. Kronik karaciğer hastalıkları
15. Kronik kalp hastalıkları
16. Sigara ve alkol kullanımı
17. Böbrek tutulumu olduğu bilinen damar hastalıkları
18. Bulantı ve kusmaya sebep olabilecek migren
19. Gebelik öncesi teşhis konulan psikiyatrik hastalıklar

3.5 Çalışma Protokolü ve Methodu

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. HG tanısı alan gebelerde serum LCN2 düzeyleri ile hematolojik inflamasyon parametreleri olan nötrofil, monosit, lenfosit ve platelet değerleri ile bunlardan türetilen NLR, PLR ve MLR oranları incelendi. 5-16 gebelik haftası arasında bulunan, 18-35 yaş arasında, nullipar ve BMI <25 kg/m² olan gebeler hasta grubuna dahil edildi. Benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı gebeler ise kontrol grubunu oluşturdu. HG

tanısı, literatürde yaygın olarak kabul gören ACOG tanımına uygun olarak, gebeliğin ilk yarısında ortaya çıkan şiddetli bulantı ve kusmaya ek olarak vücut ağırlığında %5'ten fazla kayıp, günde üçten fazla kusma atağı, idrarda ketonüri veya elektrolit-asit baz bozukluklarından en az birinin varlığı esas alınarak konuldu.

Tüm katılımcılardan çalışma öncesinde bilgilendirilmiş gönüllü olur onamı alındı. HG tanısı alan gebelerde hastalık şiddeti PUQE skoru kullanılarak değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda 3-6 puan hafif, 7-12 puan orta ve 13-15 puan şiddetli HG olarak sınıflandırıldı.

Kan örnekleri, rutin gebelik takipleri sırasında alınan ve artan numunelerden sağlandı; katılımcılardan ekstra kan alımı yapılmadı. Örnekler sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne alınarak 3500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Elde edilen serum örnekleri -80°C'de saklandı. Serum LCN2 düzeyleri, ticari olarak temin edilen insan LCN2 ELISA kitleri kullanılarak dış laboratuvarda ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Nötrofil, monosit, lenfosit, platelet sayıları ve bunlardan hesaplanan NLR, PLR ve MLR değerleri ile idrarda ketonüri gibi parametreler, gebelerin rutin takipleri için alınan örneklerden elde edilerek hastanenin Fonet İşletim Sistemi'nden alındı ve bu işlem için ayrıca kan alımı yapılmadı.

Katılımcılara ait demografik veriler, gebelik haftası, BMI, obstetrik özgeçmiş, PUQE skorları, hematolojik parametreler ve laboratuvar bulguları standart veri toplama formlarına kaydedildi.

Çalışmada kullanılan ELISA kitleri, biyokimya tüpüler, ependorf tüpüler ve dış laboratuvar ölçüm giderleri araştırmacı tarafından karşılandı ve hastane kaynaklarından yararlanılmadı.

3.6.İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sürekli

değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız iki grup için Bağımsız t-testi, normal dağılım göstermeyen veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında normallik ve varyans homojenliği varsayımlarını sağlayan verilerde Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ve ikili alt grup karşılaştırmalarında Tukey HSD testi, normallik ve/veya varyans homojenliği varsayımlarını sağlamayan verilerde ise Kruskal-Wallis testi ve ikili alt grup analizlerinde Mann-Whitney U testi uygulandı.

Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı.

HG tanısı alan gebelerde LCN2, nötrofil, monosit, lenfosit, platelet, NLR, MLR, PLR değerlerinin hastalığın şiddetini yansıtan PUQE skoru ile olan ilişkisini değerlendirmek amacıyla Pearson korelasyon analizi gerçekleştirildi.

Çalışmada ayrıca, LCN2, Nötrofil ve NLR parametrelerinin HG tanısında ayırt edici değerlerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı ve bu parametreler için kesme (cut-off) değerleri, sensitivite, spesifite ve AUC değerleri hesaplandı.

İstatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Araştırmaya toplam 85 gebe dâhil edildi. Çalışmaya dâhil edilen tüm gebelerin demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları.

	Toplam (n=85)
Yaş	28,29±4,56
Boy (cm)	164,09±5,02
Kilo (kg)	61,10±8,11
BMI (kg/m^2)	22,65±2,34
Gebelik Haftası	9,39±2,71
Nötrofil ($10^3/\mu l$)	5,90±2,14
Monosit ($10^3/\mu l$)	0,46±0,13
Platelet ($10^3/\mu l$)	259,01±57,50
Lenfosit ($10^3/\mu l$)	1,85±0,56
NLR	3,58±1,95
MLR	0,27±0,12
PLR	156,11±68,10
Lipokalin-2 (ng/ml)	962,59±862,13

Veriler ortalama±SD olarak verildi.

Çalışmaya dâhil edilen gebeler HG'li olmayan ve HG'li olanlar olarak iki gruba ayrıldı. HG'li olmayan 43, HG'li olan 42 gebenin demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Hiperemezis Gravidarumlu olmayan gebeler ile Hiperemezis Gravidarumlu olan gebelerin demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Hiperemezis Gravidarumlu Olmayan Gebeler (n=43)	Hiperemezis Gravidarumlu Olan Gebeler (n=42)	p
Yaş	27,33±4,38	29,29±4,58	0,054
Boy (cm)	163,44±4,56	164,76±5,41	0,227
Kilo (kg)	60,80±8,16	61,40±8,14	0,734
BMI (kg/m^2)	22,66±2,44	22,64±2,27	0,972
Gebelik Haftası	9,28±2,64	9,50±2,80	0,709

Veriler ortalama±SD olarak verildi. p: Bağımsız t testi.

Her iki grup yaş açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin yaş ortalaması 27,33±4,38, HG'li olan gebelerin yaş ortalaması 29,29±4,58 olup, her iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,054).

Her iki grup boy açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin boy ortalaması 163,44±4,56 cm, HG'li olan gebelerin boy ortalaması 164,76±5,41 cm olup, her iki grup arasında boy açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,227).

Her iki grup kilo açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin kilo ortalaması 60,80±8,16 kg, HG'li olan gebelerin kilo ortalaması 61,40±8,14 kg olup, her iki grup arasında kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0.734).

Her iki grup BMI açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin BMI ortalaması 22,66±2,44 kg/m^2 HG'li olan gebelerin BMI ortalaması 22,64±2,27 kg/m^2 olup, her iki grup arasında BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,972).

Her iki grup gebelik haftası açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin gebelik haftası ortalaması 9,28±2,64, HG'li olan gebelerin gebelik haftası ortalaması 9,50±2,80 olup, her iki grup arasında gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,709).

Her iki grup kan parametreleri açısından karşılaştırılmış olup sonuçları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hiperemezis Gravidarumlu olmayan gebeler ile Hiperemezis Gravidarumlu olan gebelerin kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	Hiperemezis Gravidarumlu Olmayan Gebeler (n=43)	**Hiperemezis Gravidarumlu Olan Gebeler (n=42)**	**p**
Nötrofil (10^3/µl)	5,00±1,48	6,82±2,32	**<0,001**
Monosit (10^3/µl)	0,44±0,12	0,48±0,13	0,162
Platelet (10^3/µl)	256,19±53,26	261,90±62,07	0,649
Lenfosit (10^3/µl)	1,92±0,54	1,77±0,58	0,229
NLR	3,04±2,18	4,13±1,51	**<0,001**
MLR	0,25±0,12	0,29±0,12	0,094
PLR	148,91±69,62	163,48±66,53	0,327
Lipokalin-2 (ng/ml)	669,53±482,52	1262,62±1049,76	**0,017**

Veriler ortalama±SD olarak verildi. p: Bağımsız t testi.

Her iki grup nötrofil sayısı açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin nötrofil sayısı ortalaması 5,00±1,48 10^3/µl, HG'li olan gebelerin nötrofil sayısı ortalaması 6,82±2,32 10^3/µl olup, HG'li olan gebe grubunda nötrofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Her iki grup monosit sayısı açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin monosit sayısı ortalaması 0,44±0,12 10^3/µl, HG'li olan gebelerin monosit sayısı ortalaması 0,48±0,13 10^3/µl olup, her iki grup arasında monosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,162).

Her iki grup platelet sayısı açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin platelet sayısı ortalaması 256,19±53,26 10^3/µl, HG'li olan gebelerin platelet sayısı ortalaması 261,90±62,07 10^3/µl olup, her iki grup arasında platelet sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,649).

Her iki grup lenfosit sayısı açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin lenfosit sayısı ortalaması 1,92±0,54 10^3/µl, HG'li olan gebelerin lenfosit sayısı ortalaması 1,77±0,58 10^3/µl olup, her iki grup arasında lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,229).

Her iki grup NLR düzeyi açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin NLR düzeyi ortalaması 3,04±2,18, HG'li olan gebelerin NLR düzeyi ortalaması 4,13±1,51 olup, HG'li olan gebe grubunda NLR düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Her iki grup MLR düzeyi açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin MLR düzeyi ortalaması 0,25±0,12, HG'li olan gebelerin MLR düzeyi ortalaması 0,29±0,12 olup, her iki grup arasında MLR düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,094).

Her iki grup PLR düzeyi açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin PLR düzeyi ortalaması 148,91±69,62, HG'li olan gebelerin PLR düzeyi ortalaması 163,48±66,53 olup, her iki grup arasında PLR düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,327).

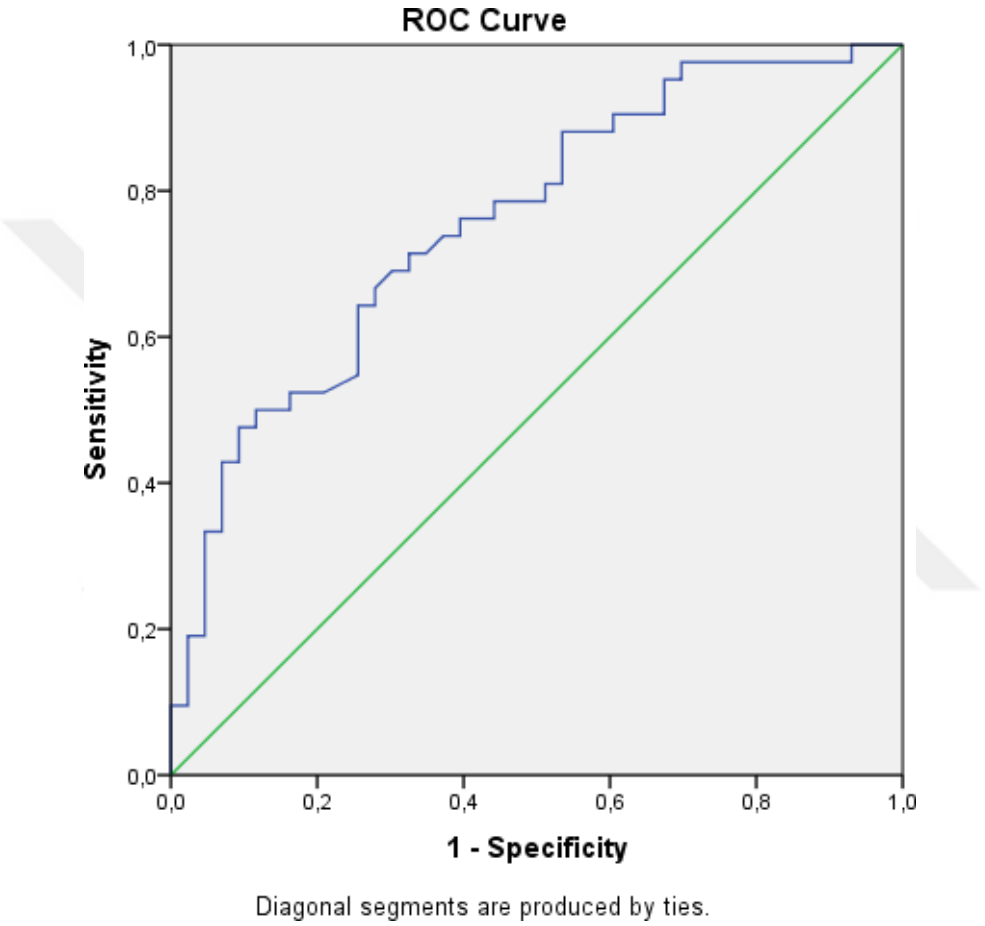
Her iki grup LCN2 düzeyi açısından karşılaştırıldığında HG'li olmayan gebelerin LCN2 düzeyi ortalaması 669,53±482,52 ng/ml, HG'li olan gebelerin LCN2 düzeyi ortalaması 1262,62±1049,76 ng/ml olup, HG'li olan gebe grubunda LCN2 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,017).

Nötrofil, NLR ve LCN2 düzeylerinin ROC analizleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Nötrofil, NLR ve LCN2 düzeylerinin ROC analizleri.

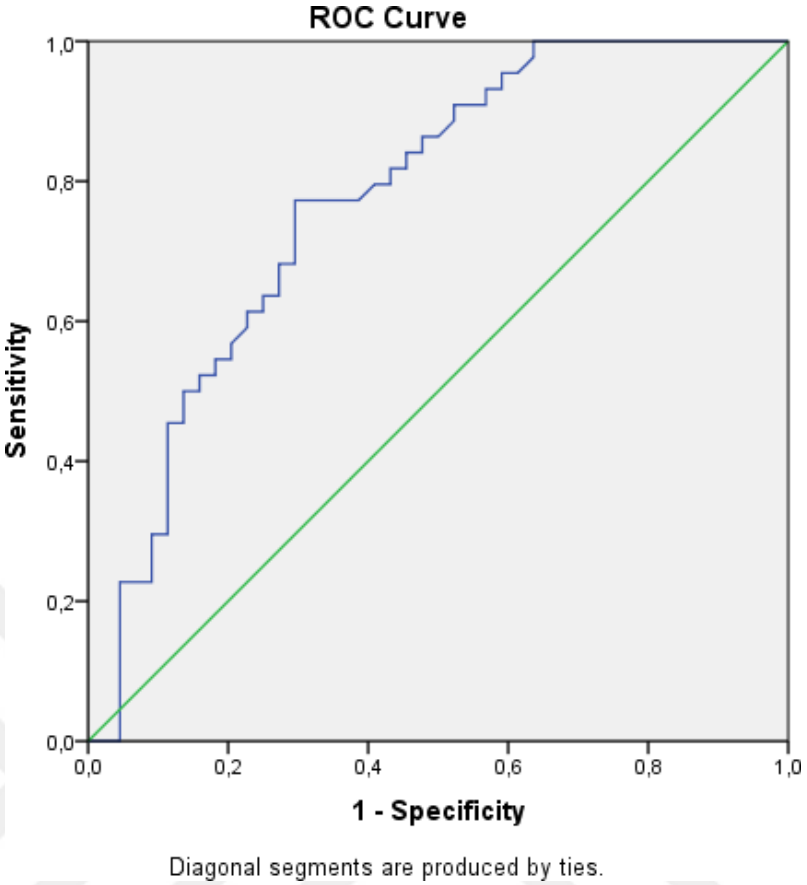
	Kesme Puanı (Cut off value)	**AUC**	**95 % CI**	**Sensitivite (%)**	**Spesifite (%)**	**P değeri**
Nötrofil	>4,06	0,758	0,657-0,859	97,6	30,2	**<0,001**
NLR	>3,09	0,770	0,669-0,870	76,2	69,8	**<0,001**
Lipokalin-2	>394,04	0,651	0,533-0,768	78,6	39,5	**0,017**

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkan nötrofil değerinin ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda nötrofil için 4,06 $10^3/\mu l$ cut-off değeri baz alındığında sensivitesi %97,6 ve spesifitesi %30,2 olup nötrofil değerinin HG olan gebeler seçeneğini öngörmede tanısal değeri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3).



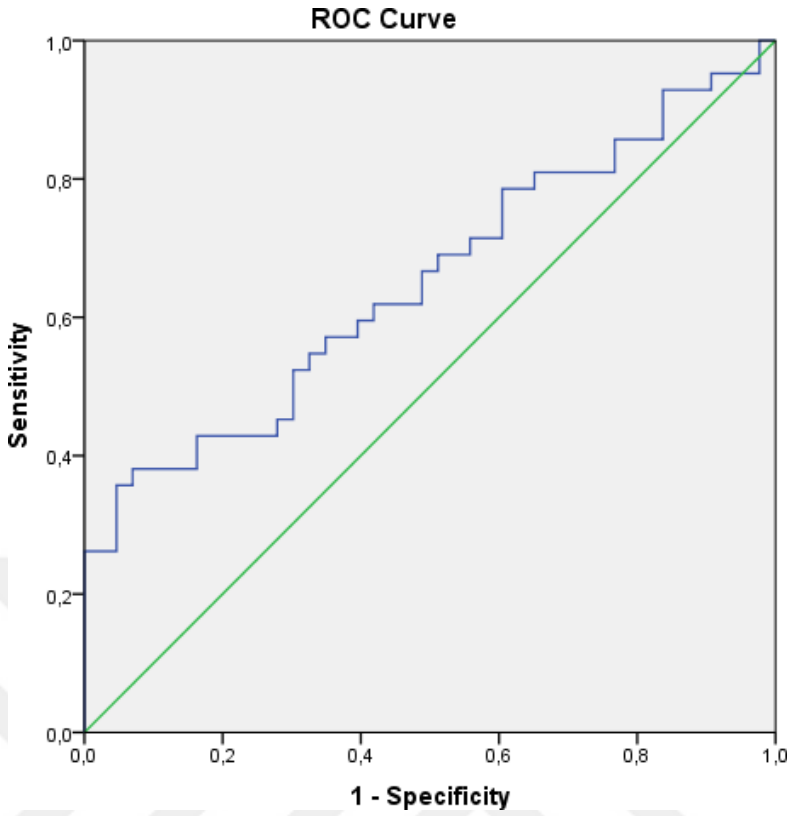
Şekil 3. Nötrofil değerinin ROC analizi.

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkan NLR değerinin ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda NLR için 3,09 cut-off değeri baz alındığında sensivitesi %76,2 ve spesifitesi %69,8 olup NLR değerinin HG olan gebeler seçeneğini öngörmede tanısal değeri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. NLR değerinin ROC analizi.

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark çıkan LCN2 değerinin ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda LCN2 için 394,04 ng/ml cut-off değeri baz alındığında sensivitesi %78,6 ve spesifitesi %39,5 olup LCN2 değerinin HG olan gebeler seçeneğini öngörmede tanısal değeri olduğu tespit edilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Lipokalin-2 değerinin ROC analizi.

Araştırmaya dâhil edilen HG hastalarında toplam PUQE skor ortalaması 9,24±3,53 olup bu skor sistemine göre hafif (3-6 puan), orta (7-12 puan), şiddetli (13-15 puan) olarak kendi içlerinde 3 gruba ayrıldı. Her 3 gün grubun demografik özellikleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Hafif (3-6 puan) (n=11)	**Orta (7-12 puan) (n=21)**	**Şiddetli (13-15 puan) (n=10)**	**P**
Yaş	29,27±4,22	28,76±5,31	30,40±3,34	0,659
Boy (cm)	163,91±5,58	163,57±5,39	168,20±4,13	0,066
Kilo (kg)	60,91±8,85	60,76±8,69	63,30±6,46	0,710
BMI (kg/m^2)	22,64±2,40	22,61±2,49	22,71±1,82	0,994
Gebelik Haftası	9,09±2,21	9,05±2,92	10,90±2,92	0,198

Veriler ortalama±SD olarak verildi. p: Tek Yönlü Varyans Analizi.

Her üç grup yaş açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların yaş ortalaması 29,27±4,22, Orta derece HG tanısı alan hastaların yaş ortalaması 28,76±5,31 ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların yaş ortalaması 30,40±3,34 olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,659).

Her üç grup boy açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların boy ortalaması 163,91±5,58 cm, Orta derece HG tanısı alan hastaların boy ortalaması 163,57±5,39 cm ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların boy ortalaması 168,20±4,13 cm olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,066).

Her üç grup kilo açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların kilo ortalaması 60,91±8,85 kg, Orta derece HG tanısı alan hastaların kilo ortalaması 60,76±8,69 kg ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların kilo ortalaması 63,30±6,46 kg olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,710).

Her üç grup BMI açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların BMI ortalaması 22,64±2,40 kg/m^2, Orta derece HG tanısı alan hastaların BMI ortalaması 22,61±2,49 kg/m^2 ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların BMI ortalaması 22,71±1,82 kg/m^2 olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,994).

Her üç grup gebelik haftası açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların gebelik haftası ortalaması 9,09±2,21, Orta derece HG tanısı alan hastaların gebelik haftası ortalaması 9,05±2,92 ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların gebelik haftası ortalaması 10,90±2,92 olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,198).

Her 3 grup kan parametreleri açısından karşılaştırılmış olup sonuçları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların kan parametrelerinin karşılaştırılması.

	Hafif (3-6 puan) (n=11)	**Orta (7-12 puan) (n=21)**	**Şiddetli (13-15 puan) (n=10)**	**p**
Nötrofil (10^3/µl)	5,95±1,03	6,79±2,33	7,83±3,04	0,182
Monosit (10^3/µl)	0,43±0,09	0,47±0,15	0,53±0,14	0,218
Platelet (10^3/µl)	216,36±58,15	282,38±60,90	269,00±44,51	**0,012**
Lenfosit (10^3/µl)	1,79±0,61	1,80±0,51	1,69±0,72	0,874
NLR	3,58±0,99	3,93±1,42	5,16±1,80	**0,035**
MLR	0,26±0,09	0,27±0,10	0,37±0,17	0,066
PLR	134,91±60,03	164,47,35	192,14±96,25	0,143
Lipokalin-2 (ng/ml)	852,77±916,16	1551,56±1084,24	1106,67±1023,77	0,074

Veriler ortalama±SD olarak verildi. p: Tek Yönlü Varyans Analizi.

Her üç grup nötrofil sayısı açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların nötrofil sayısı ortalaması 5,95±1,03 10^3/µl, Orta derece HG tanısı alan hastaların nötrofil sayısı ortalaması 6,79±2,33 10^3/µl ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların nötrofil sayısı ortalaması 7,83±3,04 10^3/µl olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,182).

Her üç grup monosit sayısı açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların monosit sayısı ortalaması 0,43±0,09 10^3/µl, Orta derece HG tanısı alan hastaların monosit sayısı ortalaması 0,47±0,15 10^3/µl ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların monosit sayısı ortalaması 0,53±0,14 10^3/µl olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,218).

Her üç grup platelet sayısı açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların platelet sayısı ortalaması 216,36±58,15 10^3/µl, Orta derece HG tanısı alan hastaların platelet sayısı ortalaması 282,38±60,90 10^3/µl ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların platelet sayısı ortalaması 269,00±44,51 10^3/µl olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=0,012).

Gruplar arası ikili karşılaştırmalar incelendiğinde; Orta derece HG tanısı alan hastaların platelet sayısı ortalamasının Hafif derece HG tanısı alan hastaların platelet

sayısı ortalamasına göre anlamlı olarak yüksek bulunup istatistiksel farklılığın bu yüzden meydana geldiği izlenmiştir.

Her üç grup lenfosit sayısı açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların lenfosit sayısı ortalaması 1,79±0,61 10^3/µl, Orta derece HG alan hastaların lenfosit sayısı ortalaması 1,80±0,51 10^3/µl ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların lenfosit sayısı ortalaması 1,69±0,72 10^3/µl olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,874).

Her üç grup NLR düzeyi açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların NLR düzeyi ortalaması 3,58±0,99, Orta derece HG tanısı alan hastaların NLR düzeyi ortalaması 3,93±1,42 ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların NLR düzeyi ortalaması 5,16±1,80 olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=0,035).

Gruplar arası ikili karşılaştırmalar incelendiğinde; Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların NLR düzeyi ortalaması (5,16±1,80), Hafif derece HG tanısı alan hastaların NLR düzeyi ortalamasına (3,58±0,99) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunup istatistiksel farklılığın bu yüzden meydana geldiği izlenmiştir.

Her üç grup MLR düzeyi açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların MLR düzeyi ortalaması 0,26±0,09, Orta derece HG tanısı alan hastaların MLR düzeyi ortalaması 0,27±0,10 ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların MLR düzeyi ortalaması 0,37±0,17 olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,066).

Her üç grup PLR düzeyi açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların PLR düzeyi ortalaması 134,91±60,03, Orta derece HG tanısı alan hastaların PLR düzeyi ortalaması 164,47,35 ve Şiddetli derece HG tanısı alan hastaların PLR düzeyi ortalaması 192,14±96,25 olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,143).

Her üç grup LCN2 düzeyi açısından karşılaştırıldığında Hafif derece HG tanısı alan hastaların LCN2 düzeyi ortalaması 852,77±916,16 ng/ml, Orta derece HG tanısı alan hastaların LCN2 düzeyi ortalaması 1551,56±1084,24 ng/ml ve Şiddetli

derece HG tanısı alan hastaların LCN2 düzeyi ortalaması 1106,67±1023,77 ng/ml olup, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,074).

HG tanısı alan ve çalışmaya dâhil edilen 42 hastanın 20 tanesi (%48) keton pozitif tespit edilmiş olup PUQE sınıflamasına göre hafif HG, orta HG ve şiddetli HG olarak grupların kendi içerisinde keton pozitiflik oranları Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin PUQE skoruna göre sınıflandırılmış grupların keton pozitiflik sayılarının karşılaştırılması.

		Hafif (3-6) (n=11)	**Orta (7-12) (n=21)**	**Şiddetli (13-15) (n=10)**
Keton Pozitifliği Sayısı	0	6 (54,5)	13 (61,9)	3 (30,0)
	1	3 (27,3)	3 (14,3)	2 (20,0)
	2	1 (9,1)	1 (4,8)	0 (0,0)
	3	1 (9,1)	4 (19,0)	4 (40,0)
	4	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)

Veriler n (%) olarak verildi.

Her 3 grup keton pozitifliği açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi (p=0,248).

HG'si olan hastaların keton pozitifliği varlığına göre iki gruba ayrıldığında kan parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Hiperemezis Gravidarumlu gebelerin keton pozitifliği varlığına göre kan parametrelerinin karşılaştırılması.

Keton Pozitifliği	**Yok (n=22)**	**Var (20)**	**P**
Nötrofil (10^3/µl)	5,96±1,44	7,77±2,75	**0,010**
Monosit (10^3/µl)	0,43±0,13	0,53±0,12	**0,012**
Platelet (10^3/µl)	250,27±67,81	274,70±53,87	0,207
Lenfosit (10^3/µl)	1,69±0,54	1,87±0,62	0,324
NLR	3,77±1,17	4,53±1,77	0,111
MLR	0,27±0,13	0,31±0,11	0,343
PLR	163,70±67,04	163,25±67,71	0,983
Lipokalin-2 (ng/ml)	1442,66±1124,37	1064,57±949,68	0,249

Veriler ortalama±SD olarak verildi. p: Bağımsız t testi.

Her iki grup nötrofil sayısı açısından karşılaştırıldığında keton pozitifliği olmayan grubun nötrofil sayısı ortalaması 5,96±1,44 10^3/µl, keton pozitifliği olan grubun nötrofil sayısı ortalaması 7,77±2,75 10^3/µl olup, keton pozitifliği olan grubun Nötrofil sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,010) .

Her iki grup monosit sayısı açısından karşılaştırıldığında keton pozitifliği olmayan grubun monosit sayısı ortalaması 0,43±0,13 10^3/µl, keton pozitifliği olan grubun Monosit sayısı ortalaması 0,53±0,12 10^3/µl olup, keton pozitifliği olan grubun monosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,012).

Platelet sayısı, lenfosit sayısı, NLR düzeyi, MLR düzeyi, PLR düzeyi ve LCN2 düzeyi ortalamaları iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05).

HG'si olan gebelerin kan parametrelerinin toplam PUQE skoru ile korelasyonu Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hiperemezis Gravidarumu olan gebelerin kan parametrelerinin toplam PUQE skoru ile korelasyonu.

	Pearson Korelasyonu	**Nötrofil**	**Monosit**	**Platelet**	**Lenfosit**	**NLR**	**MLR**	**PLR**	
TOPLAM PUAN	**Korelasyon Katsayısı**	0,393**	0,300	-0,282	0,056	0,355*	0,227	0,185	0,035
	İki yönlü Anlamlılık	**0,010**	0,054	0,694	0,725	**0,021**	0,148	0,242	

*korelasyon p<0,05 anlamlı, **korelasyon p<0,01 anlamlı.

HG'si olan hastaların nötrofil sayısının toplam PUQE skoru ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon içinde olduğu izlenmiştir (p=0,010 r=0,393).

HG'si olan hastaların NLR düzeyinin toplam PUQE skoru ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon içinde olduğu izlenmiştir (p=0,021 r=0,355).

HG'si olan hastaların LCN2 düzeyinin toplam PUQE skoru ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon içinde olmadığı izlenmiştir (p=0,824)

5. TARTIŞMA

HG, gebeliğin erken döneminde başlayan, şiddetli bulantı ve kusma ile seyreden, maternal ve fetal sağlığı olumsuz etkileyebilen önemli bir gebelik komplikasyonudur. HG'nin patogenezi multifaktöriyel olup hormonal değişiklikler, gastrointestinal motilite bozuklukları ve psikososyal faktörlerin yanı sıra inflamatuar süreçlerin de etkili olabileceği bildirilmektedir (108). Normal gebelik fizyolojik düzeyde bir inflamasyon durumu oluştururken, HG gibi patolojik durumlarda bu inflamatuar yanıtın aşırı ve düzensiz olduğu düşünülmektedir (109).

Son yıllarda, inflamasyonun HG'deki rolünü destekleyen hematolojik parametreler üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Tam kan sayımına dayalı inflamasyon belirteçleri olan nötrofil, monosit, lenfosit ve platelet sayıları ile bunlardan türetilen NLR, PLR ve MLR gibi indekslerin HG'de önemli olabileceği öne sürülmüştür.Ayrıca inflamasyonun değerlendirilmesinde yalnızca klasik hematolojik parametreler değil, yeni nesil biyobelirteçler de araştırılmaya başlanmıştır. Bunlardan biri olan LCN2, nötrofiller tarafından salgılanan bir akut faz proteinidir ve enfeksiyon ile inflamasyon yanıtlarında önemli bir rol oynamaktadır (110). LCN2'nin HG dahil birçok obstetrik patolojide artmış düzeylerde saptandığı, son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu bağlamda, klasik hematolojik belirteçlerin yanında LCN2 gibi yeni moleküllerin de değerlendirilmesi, HG'nin inflamatuar profilinin daha bütüncül bir şekilde anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Literatürde, hematolojik inflamasyon parametrelerinin HG ile ilişkisini değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır.

Yıldırım ve arkadaşları 2023 yılında gerçekleştirdikleri prospektif çalışmada, HG tanısı alan gebelerde tam kan parametrelerini detaylı şekilde analiz etmişlerdir. Bu çalışmada HG grubunda NLR değerleri sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve NLR'nin HG'nin ayırıcı tanısında kullanılabilecek bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca, çalışmada NLR artışının hastalık şiddeti ile korele olduğu vurgulanmıştır (111).

Çintesun ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı araştırmada ise, HG'li hastalarda NLR ve PLR düzeylerinde belirgin artış olduğu gösterilmiştir. Bu

çalışmada özellikle NLR'nin HG tanısında anlamlı bir ayırt edici özellik taşıdığı belirtilmiş, ancak ketonüri şiddeti ile inflamasyon belirteçleri arasında doğrudan bir korelasyon bulunamamıştır. Bu bulgu, ketonüri ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin daha karmaşık mekanizmalarla açıklanabileceğine işaret etmektedir (112).

Oğlak ve Obut tarafından yürütülen bir çalışmada, HG tanısı alan kadınlarda hem NLR hem de PLR değerlerinin kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu ve bu biyobelirteçlerin HG tanısında yardımcı araçlar olabileceği rapor edilmiştir. Oğlak ve Obut'un çalışması, özellikle inflamasyonun HG patogenezindeki potansiyel rolünü vurgulamıştır (113).

Adıgüzel ve arkadaşlarının 2022 yılında gerçekleştirdikleri retrospektif analizde, HG tanısı alan hastalarda NLR, PLR ve MLR değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (114). Bu bulgular, HG'nin patofizyolojisinde sistemik inflamasyonun rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda da benzer şekilde, HG grubunda NLR düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte, ROC analizi ile yapılan değerlendirmede NLR için 3,09 cut-off değeri baz alındığında %76,2 sensitivite ve %69,8 spesifite elde edilmiş olup, NLR'nin HG tanısında iyi ayırt edici bir değer olduğu ve klinik olarak tanısal değere sahip olabileceği belirlenmiştir. Ayrıca, nötrofil sayıları HG grubunda anlamlı derecede yüksek bulunurken, monosit, lenfosit ve platelet sayılarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ayrıca, çalışmamızda nötrofil değerinin HG tanısındaki ayırt edici gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde, 4,06 $x10^3/\mu L$ cut-off değeri baz alındığında %97,6 sensitivite ve %30,2 spesifite elde edilmiş olup, nötrofil seviyelerinin HG tanısında anlamlı bir prediktif değer taşıdığı gösterilmiştir. Nötrofil artışı, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak inflamatuar süreçlerin aktive olduğunu göstermektedir (115). Lenfosit sayılarında anlamlı bir değişiklik izlenmemesi ise, inflamatuar sürecin daha çok nötrofil ağırlıklı bir yanıtla ilerlediğini düşündürmektedir.

NLR'nin PUQE toplam skoru ile pozitif korelasyon göstermesi, inflamasyon şiddetinin hastalığın klinik şiddeti ile ilişkilendirilebileceğine işaret etmektedir. Kurt

ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde HG şiddeti arttıkça NLR düzeylerinde anlamlı artış gözlenmiştir (116). Bu bulgular NLR'nin yalnızca HG'nin varlığını göstermekle kalmayıp, hastalık şiddetinin derecesinin öngörülmesinde de kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olduğu düşündürmektedir.

Bunun yanında, diğer inflamasyon belirteçleri olan PLR ve MLR ile birlikte platelet sayıları da değerlendirildi. HG grubundaki PLR ve MLR değerleri ile kontrol grubundaki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Aynı şekilde, PUQE şiddet sınıflarına göre yapılan analizlerde PLR ve MLR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Öte yandan, PUQE şiddet sınıflamasına göre platelet sayılarında anlamlı bir farklılık izlenmiştir. Bu farkın özellikle orta şiddetli HG grubunun hafif şiddetli HG grubuna göre daha yüksek platelet düzeylerine sahip olmasından kaynaklandığı belirlenmiştir. Şiddetli HG grubu ile diğer gruplar arasında ise anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu bulgular, platelet düzeylerinin HG şiddeti ile kısmi bir ilişki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda NLR değerlerinin HG grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunması ve PUQE skoru ile pozitif korelasyon göstermesi, sistemik inflamasyonun HG patofizyolojisinde önemli bir rolü olabileceğini desteklemektedir. Platelet sayısı açısından da hafif ve orta şiddetli HG arasında farklılık bulunması, inflamatuar yanıtın hastalık şiddeti ile belirli ölçüde ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir. MLR'nin ise bu bağlamda daha sınırlı bir belirteç olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda HG tanısı alan hastalar arasında ketonüri varlığına göre yapılan analizlerde, ketonüri pozitif hastalarda nötrofil ve monosit düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Ketonüri pozitif olgularda nötrofil düzeyi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, monosit düzeyi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, HG'de ketonüri varlığının daha belirgin bir inflamatuar yanıt ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Öte yandan, Çintesun ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, PLR ve NLR değerlerinin HG tanısında yardımcı belirteçler olabileceği bildirilmiş,

ancak ketonüri şiddeti ile inflamasyon belirteçleri arasında doğrudan bir ilişki saptanmamıştır(112). Bu farklılık, inflamasyon belirteçleri ile ketonüri varlığı arasındaki ilişkinin literatürde tam olarak netleşmediğini göstermektedir. Bu nedenle, ketonüri ile sistemik inflamasyon arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için ileriye dönük, büyük örneklemli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

LCN2 düzeylerinin HG'de incelenmesi çalışmamızın önemli bir katkısıdır. LCN2 ilk olarak nötrofiller tarafından salgılanan bir akut faz proteini olarak tanımlanmış, enfeksiyon ve inflamasyon süreçlerinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (117). Lipokalin ailesinin bir üyesi olan bu protein, demir taşıyan sideroforları bağlama yeteneği sayesinde, bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada kritik işlevler üstlenirken, aynı zamanda inflamatuar yanıtın düzenlenmesinde de görev alır (118). Son yıllarda yapılan araştırmalar, LCN2'nin yalnızca enfeksiyöz süreçlerde değil, non-enfeksiyöz inflamasyon, obezite, insülin direnci, KVH ve çeşitli malignitelerde de düzeylerinin arttığını göstermiştir (80).

Yakın zamanlı çalışmalarda, LCN2 düzeylerinin yalnızca enfeksiyöz inflamasyon süreçlerinde değil, aynı zamanda obstetrik komplikasyonlarda da anlamlı şekilde arttığını göstermektedir. Bu kapsamda, özellikle preeklampsi, GDM ve IUGR gibi gebelik komplikasyonlarında LCN2'nin potansiyel bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir.

Preeklampsi hastalarında LCN2 düzeylerinin anlamlı şekilde yükseldiği pek çok çalışmada ortaya konmuştur. Kim ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı çalışmada, preeklampsi tanısı alan gebelerde serum LCN2 seviyelerinin sağlıklı gebelere göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu artışın hastalık şiddetiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (119). Ek olarak, LCN2'nin preeklampsi patogenezinde oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyon süreçlerine katkı sağladığı bildirilmiştir.

IUGR olgularında da LCN2 düzeylerinin önemli bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir. Shivananda ve arkadaşlarının 2021 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, ikinci trimesterde (15–20. gebelik haftaları arasında) ölçülen maternal serum LCN2 düzeylerinin, ilerleyen gebelik haftalarında gelişen preeklampsi ve IUGR ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (120). Çalışmada, yüksek

LCN2 düzeylerinin özellikle IUGR gelişimi açısından prediktif bir değer taşıyabileceği vurgulanmıştır. Bu sonuçlar, LCN2'nin plasental inflamasyon ve oksidatif stres süreçleriyle ilişkili olabileceğini ve IUGR gibi komplikasyonların erken öngörüsünde kullanılabilecek potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini desteklemektedir.

Chen ve arkadaşlarının 2022 yılında yayımladıkları kapsamlı bir meta-analizde ise, GDM tanısı alan gebelerde serum LCN2 düzeylerinin sağlıklı gebelere kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir. Meta-analizde, artmış LCN2 düzeylerinin özellikle insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği ve LCN2'nin hem inflamasyon hem de metabolik disfonksiyon süreçlerinin önemli bir biyobelirteci olabileceği vurgulanmıştır. Bu bulgular, LCN2'nin yalnızca inflamatuvar süreçlerle değil, aynı zamanda metabolik bozukluklarla da ilişkilendirilebileceğini desteklemektedir (121).

Genel olarak, LCN2'nin inflamasyon ve gebelikteki rolü hem koruyucu hem de zarar verici etkiler gösterebilmektedir.2023 tarihli kapsamlı bir derlemede, LCN2'nin reseptörleri üzerinden farklı biyolojik sistemlerdeki etkileri ve inflamatuar yanıtları düzenlemedeki çift yönlü rolü ayrıntılı şekilde tartışılmıştır (122). Bu bilgiler, LCN2'nin gebelikteki inflamatuar süreçlerde hem fizyolojik adaptasyonu destekleyebileceği hem de patolojik inflamasyona katkıda bulunabileceği düşüncesini güçlendirmektedir.

Bu veriler ışığında, LCN2'nin farklı obstetrik komplikasyonlarda inflamasyon ve hücresel stres yanıtlarının bir göstergesi olarak işlev gördüğü anlaşılmaktadır. Ancak her hastalık grubunda LCN2'nin klinik kullanımı, özgüllüğü ve prognoz üzerindeki etkisi farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle LCN2'nin biyobelirteç olarak değeri hastalığa özgü koşullar içinde değerlendirilmelidir.

HG gibi inflamasyonla ilişkilendirilen gebelik durumlarında da LCN2'nin potansiyel rolü son yıllarda araştırılmaya başlanmıştır. HG'deki inflamatuar sürecin daha iyi anlaşılması açısından, LCN2 gibi yeni nesil biyobelirteçlerin değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

HG özelinde, LCN2'nin rolü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak yapılan sınırlı sayıda çalışma, LCN2'nin HG patogenezinde de sistemik inflamasyonun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Çöl Madendağ ve arkadaşlarının 2019 yılında gerçekleştirdikleri çalışmada, HG tanısı alan hastalarda serum LCN2 düzeyleri sağlıklı gebelere kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (123). Bu çalışmada, HG grubundaki artmış LCN2 düzeylerinin, inflamatuar süreçlerin ve oksidatif stresin HG patofizyolojisindeki rolünü destekleyebileceği ileri sürülmüştür.

Çalışmamızda da LCN2 düzeyleri HG grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup, LCN2 düzeyinin tanısal değerini değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde, 394,04 ng/mL cut-off değeri baz alındığında %78,6 sensitivite ve %39,5 spesifite elde edilmiş ve LCN2'nin HG tanısında anlamlı bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgu, HG'de inflamatuar yanıtın sadece klasik hematolojik parametrelerle değil, LCN2 gibi daha spesifik biyobelirteçlerle de izlenebileceğini desteklemektedir. Bununla birlikte, çalışmamızda da PUQE skoru ile LCN2 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p=0,074$). Bu sonuç, LCN2'nin HG'nin varlığının gösterilmesinde faydalı olabileceğini ancak hastalık şiddetinin derecelendirilmesinde sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir.

Öte yandan, çalışmamızda LCN2 düzeylerinin ketonüri varlığına göre farklılaşıp farklılaşmadığı da incelenmiş; ancak ketonüri pozitif ve negatif HG olguları arasında LCN2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Bu bulgu, LCN2'nin HG'deki inflamatuar yanıtı yansıtmakta etkili olmasına rağmen, ketonüri şiddeti gibi klinik parametrelerle doğrudan ilişkilendirilemeyebileceğini düşündürmektedir.

Özetle, çalışmamızda elde edilen bulgular HG'de inflamatuvar yanıtın klasik hematolojik parametrelerin yanı sıra LCN2 gibi yeni nesil biyobelirteçlerle de izlenebileceğini ortaya koymuştur. Ancak, LCN2 düzeylerinin HG'nin şiddeti ile olan ilişkisini daha iyi anlamak için daha geniş örneklemli, prospektif ve longitudinal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, HG'deki inflamatuvar sürecin moleküler

düzeydeki mekanizmalarının aydınlatılması, hastalığın patofizyolojisinin ve yönetiminin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmanın bulguları, HG patofizyolojisinde inflamatuvar yanıtın önemini destekler nitelikte olmakla birlikte, bazı sınırlamalar dikkate alınmalıdır. İlk olarak, çalışmanın tek merkezli tasarıma sahip olması, elde edilen sonuçların farklı popülasyonlara doğrudan genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Bununla birlikte, çalışma grubunun belirlenmesi ve veri toplanması süreci titizlikle yürütülmüş, önyargıların en aza indirilmesi için çaba gösterilmiştir.

İkinci olarak, örneklem büyüklüğü, mevcut literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte, daha büyük örneklemlerle yapılacak araştırmalar alt grup analizlerinde daha güçlü istatistiksel sonuçlar sağlayabilir. Özellikle, HG şiddetine göre gruplandırılan analizlerde bazı parametreler için anlamlılık düzeylerine ulaşmada sınırlamalar gözlenmiştir.

Üçüncü olarak, PUQE skoru, hastalığın klinik şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılmasına rağmen, hasta beyanına dayalı subjektif bir ölçüm olması nedeniyle bireyler arasında algısal farklılıklar yaratabilir. Gelecek çalışmalarda hasta bildirimlerinin klinik ve laboratuvar parametreleriyle desteklenmesi, ölçümlerin objektifliğini artırabilir.

Dördüncü olarak, LCN2 düzeyleri yalnızca serum örneklerinde değerlendirilmiştir. İdrar veya plasental doku gibi farklı biyolojik örneklerde yapılacak ek analizler, LCN2'nin HG patofizyolojisindeki rolünü daha kapsamlı biçimde ortaya koyabilir.

Son olarak, NLR, PLR ve MLR gibi hematolojik inflamasyon belirteçlerinin gebeliğin fizyolojik süreçlerinden etkilenebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, normal gebelik sürecinde bu parametrelerde meydana gelen değişikliklerin etkilerini daha net bir şekilde ayrıştırmak amacıyla, zaman serili ve kontrollü çalışmalar gereklidir.

İleriye dönük çalışmalarda, daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif tasarımlı araştırmaların yapılması önem arz etmektedir. Böylece hem hastalık şiddetine göre alt grup analizlerinde daha güçlü sonuçlara ulaşılması hem de elde

edilen bulguların farklı hasta popülasyonlarına genellenebilirliğinin artırılması mümkün olacaktır.

PUQE skoru gibi subjektif değerlendirme yöntemlerinin yanı sıra, inflamatuvar biyobelirteçlerin (NLR, PLR, LCN2 gibi) zaman serili ölçümlerle izlenmesi, hastalığın dinamik seyrini ve biyobelirteçlerin değişimlerini daha iyi anlamaya katkı sağlayacaktır.

Ayrıca, LCN2'nin serum dışı biyolojik örneklerde (örneğin idrar, amniyotik sıvı veya plasenta dokusunda) düzeylerinin incelendiği translasyonel araştırmalar, HG'deki inflamatuar yanıtın kaynaklarına ve mekanizmalarına daha fazla ışık tutabilir.

Buna rağmen, çalışmamız HG'nin inflamatuar doğasına ışık tutmakta, klasik hematolojik parametreler ile LCN2 gibi yeni nesil biyobelirteçlerin hastalığın tanı ve klinik şiddet değerlendirmesinde kullanılabilirliğine yönelik önemli katkılar sağlamaktadır.

LCN2'nin sadece HG değil, preeklampsi, gestasyonel diyabet ve IUGR gibi diğer obstetrik komplikasyonlardaki özgüllüğü ve prognostik değeri de araştırılmalıdır. Bu sayede, LCN2 gibi biyobelirteçlerin klinik kullanıma entegrasyonu daha sağlam bilimsel temellere dayandırılabilecektir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, HG tanısı alan gebelerde sistemik inflamatuar yanıtı yansıtan hematolojik parametreler (nötrofil, monosit, platelet sayıları ile NLR, PLR ve MLR oranları) ve inflamatuar bir biyobelirteç olan LCN2 düzeyleri ile hastalığın varlığı ve klinik şiddeti arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre, nötrofil sayısı, NLR oranı ve LCN2 düzeyleri, HG grubunda sağlıklı gebe kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, HG'nin yalnızca gastrointestinal bir bozukluk değil, aynı zamanda inflamasyon temelli sistemik bir yanıt olabileceğini desteklemektedir. Nötrofil artışı, inflamatuar süreçlerin erken ve aktif fazını yansıtırken, NLR oranı bu yanıta bağışıklık hücrelerinin dengesi açısından daha bütüncül bir bakış sağlamaktadır.

PUQE skorlaması ile yapılan analizlerde, NLR oranı ve platelet sayısının HG şiddetiyle anlamlı şekilde korele olduğu gösterilmiştir. NLR ile PUQE toplam skoru arasında saptanan pozitif korelasyon, bu parametrenin yalnızca tanı değil, aynı zamanda klinik ciddiyetin öngörülmesi açısından da kullanılabileceğini göstermektedir. Platelet sayısının ise özellikle PUQE'ye göre gruplandırıldığında anlamlı farklılık göstermesi, trombositlerin inflamasyondaki rolünü ortaya koymaktadır. Öte yandan, MLR değerlerinde hem HG varlığı hem de şiddeti açısından anlamlı bir farklılık saptanmamış; bu da MLR'nin HG'nin inflamatuar profiline duyarlılığı sınırlı bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca ketonüri pozitifliğinin, nötrofil ve monosit düzeylerindeki artış ile ilişkili bulunması, HG'de ketonüri varlığının daha belirgin inflamatuar aktivite ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada LCN2 düzeyleri HG grubunda belirgin olarak artmış olmasına rağmen, PUQE skorlamasına göre hastalık şiddeti ile doğrudan bir korelasyon gösterilmemiştir. Bu durum, LCN2'nin HG varlığı açısından tanısal değere sahip olabileceğini ancak hastalığın prognozunu öngörmede sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca LCN2 düzeylerinin ROC analizi sonucunda 394,04 ng/mL

cut-off değeri için %78,6 sensitivite ve %39,5 spesifite bulunmuş; bu da LCN2'nin HG tanısında anlamlı bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir.

LCN2'nin nötrofil kaynaklı bir akut faz proteini olması ve enfeksiyonla ilişkili inflamasyon süreçlerinde aktif rol alması, HG'nin patofizyolojik mekanizmalarının bir kısmında bağışıklık sistemi aracılığıyla etkili olabileceğine işaret etmektedir.

Bu çalışma bazı sınırlılıklar içermektedir. Tek merkezli olması, örneklemin temsiliyetini azaltabilir ve sonuçların genellenebilirliğini sınırlayabilir. Ayrıca hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan PUQE skorlaması, öznel hasta bildirimlerine dayanmakta ve bu durum subjektif algılama farklılıkları nedeniyle ölçüm hatasına neden olabilmektedir. LCN2 düzeyleri sadece serumda incelenmiş, dokusal veya idrar düzeyleri değerlendirilmemiştir; bu da biyobelirteç düzeylerinin sistemik yayılımını tam olarak yansıtmamış olabilir. Ayrıca, inflamasyon belirteçleri olan NLR, PLR ve MLR gibi parametrelerin gebelik sürecindeki doğal fizyolojik değişimlerden etkilenip etkilenmediğini kesin olarak ortaya koymak için prospektif zaman serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, bu çalışma HG'de inflamatuar sürecin biyokimyasal düzeyde izlenebildiğini ortaya koymakta; nötrofil, monosit, platelet, NLR ve LCN2 gibi belirteçlerin tanısal ve potansiyel olarak prognostik araçlar olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. İleriye dönük yapılacak prospektif, çok merkezli, geniş örneklemli ve zaman serili araştırmalarla, bu biyobelirteçlerin hastalık yönetimindeki yerinin daha net şekilde ortaya konması mümkün olacaktır. Bu tür çalışmalar, HG'nin immünolojik temelli yönlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayarak tedavi algoritmalarının kişiselleştirilmesine katkı sunabilir.

7. EKLER

MÜDAHALE OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hiperemezis Gravidarum Tanısı Alan Gebelerde Lipokalin-2 ve İnflamasyon Mediatörleri Düzeyleri ve Düzeylerin Hastalığın Şiddetiyle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2024/13

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Aşağı Eğlence Mah. General Doktor Tevfik Sağlam Cad. No:1, Keçiören, Ankara
	TELEFON	0(312) 304 12 86
	FAKS	0(312) 304 12 88
	E-POSTA	geahbilimseletikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ Gülhane EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı bilimsel araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

MÜDAHALE OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hiperemezis Gravidarum Tanısı Alan Gebelerde Lipokalin-2 ve İnflamasyon Mediatörleri Düzeyleri ve Düzeylerin Hastalığın Şiddetiyle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2024/13

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 2024/13	**Tarih:** 11.07.2024	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili sorumlu araştırmacı Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR ve yardımcı araştırmacı Asistan Dr. Ömer KADIRHAN'a ait belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve **uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

MÜDAHALE OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		SBÜ GEAH Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI							
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**		**Araştırma ile İlişki**		**Katılım ***		**İmza**
Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI	Göğüs Hst.	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Gülden YILMAZ TEHLİ	Enfeksiyon Hst.	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR	Kadın Doğum	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Gökhan ARSLAN	Kalp Damar Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aydan ÖRSÇELİK	Spor Hekimliği	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. G. Berktuğ BAHADIR	Çocuk Cerrahisi	Gülhane EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aydın ÖZKAN	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi	SBÜ Gülhane Diş H. F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Aysun TEKELİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Saliha Ayşenur ÇAM ÖZÜNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Aslıhan Burcu KILIÇ	Biyomedikal	Gülhane EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Çiğdem Filiz EKER	Hukuk	Serbest Avukat	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Necmeddin TEKİN	İmam-Sivil Üye	Ankara Atatürk Sanatoryum EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

8. ÖZGEÇMİŞ FORMU

1- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ömer KADIRHAN

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu:

Medeni durumu:

İletişim adresi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Keçiören/ANKARA

İletişim bilgileri:

Yabancı dili: İngilizce

2- Eğitimi

Mezun olduğu üniversite: Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi (2015)

Mezun olduğu lise: Şırnak Anadolu Lisesi (2007)

3- Ünvanları

Tıp Doktoru (2015)

4- Mesleki Deneyimi

Şırnak Merkez Toplum Sağlığı Merkezi: Pratisyen hekim (2015-2021)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği: Asistan hekim

9. KAYNAKÇA

1. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: an updated algorithm. Canadian Family Physician. 2007;53(12):2109-11.

2. Källén B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1987;26(4):291-302.

3. Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J. Hyperemesis gravidarum. A review. The Journal of reproductive medicine. 1994;39(8):605-12.

4. Gadsby R, Barnie-Adshead AM, Jagger C. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy. British Journal of General Practice. 1993;43(371):245-8.

5. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. Reproductive Biology and Endocrinology. 2010;8:1-14.

6. Braunstein GD, Rasor J, Adler D, Danzer H, Wade ME. Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 1976;126(6):678-81.

7. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: an obstetric syndrome. American journal of obstetrics and gynecology. 2002;186(5):S184-S9.

8. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocrine reviews. 1997;18(3):404-33.

9. Lacroix R, Eason E, Melzack R. Nausea and vomiting during pregnancy: a prospective study of its frequency, intensity, and patterns of change. American journal of obstetrics and gynecology. 2000;182(4):931-7.

10. Camilleri M. Gastrointestinal motility disorders in neurologic disease. The Journal of clinical investigation. 2021;131(4).

11. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(2 Part 1):337-41.

12. Fejzo MS, Myhre R, Colodro-Conde L, MacGibbon KW, Sinsheimer JS, Reddy MPL, et al. Genetic analysis of hyperemesis gravidarum reveals association with intracellular calcium release channel (RYR2). Molecular and cellular endocrinology. 2017;439:308-16.

13. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. Clinical obstetrics and gynecology. 1997;40(1):3-15.

14. Dodds L, Fell DB, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Outcomes of pregnancies complicated by hyperemesis gravidarum. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(2 Part 1):285-92.

15. Swallow B, Lindow S, Masson E, Hay D. Psychological health in early pregnancy: relationship with nausea and vomiting. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2004;24(1):28-32.

16. Mitchell-Jones N, Gallos I, Farren J, Tobias A, Bottomley C, Bourne T. Psychological morbidity associated with hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2017;124(1):20-30.

17. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. American journal of reproductive immunology. 2010;63(6):425-33.

18. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;198(1):71. e1-. e7.

19. Ebrahimi N, Maltepe C, Bournissen FG, Koren G. Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. Journal of obstetrics and gynaecology Canada. 2009;31(9):803-7.

20. Zeng F, Lan J, Tang X, Guo X, He G. Mendelian randomization identifies the protective effect of higher serum 25-OH vitamin D against hyperemesis gravidarum. *Reprod Health*. 2023;20(1):147. doi:10.1186/s12978-023-01688-3.

21. Verberg M, Gillott D, Al-Fardan N, Grudzinskas J. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Human reproduction update. 2005;11(5):527-39.

22. Jarnfelt-Samsioe A. Nausea and vomiting in pregnancy: a review. Obstetrical & gynecological survey. 1987;42(7):422-7.

23. Vikanes Å, Skjærven R, Grjibovski AM, Gunnes N, Vangen S, Magnus P. Recurrence of hyperemesis gravidarum across generations: population based cohort study. Bmj. 2010;340.

24. Colodro-Conde L, Jern P, Johansson A, Sánchez-Romera JF, Lind PA, Painter JN, et al. Nausea and vomiting during pregnancy is highly heritable. Behavior genetics. 2016;46(4):481-91.

25. Sandven I, Abdelnoor M, Nesheim BI, Melby KK. Helicobacter pylori infection and hyperemesis gravidarum: a systematic review and meta-analysis of case–control studies. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2009;88(11):1190-200.

26. Tan PC, Zaidi SN, Azmi N, Omar SZ, Khong SY. Depression, anxiety, stress and hyperemesis gravidarum: temporal and case controlled correlates. PloS one. 2014;9(3):e92036.

27. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. Clinical obstetrics and gynecology. 1998;41(3):597-605.

28. Fejzo MS, Trovik J, Grooten IJ, Sridharan K, Roseboom TJ, Vikanes Å, et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Nature reviews Disease primers. 2019;5(1):62.

29. Magee L, Shrim A, Koren G. Diagnosis and management of nausea and vomiting in pregnancy. Fetal and Maternal Medicine Review. 2006;17(1):45-67.

30. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015(9).

31. Festin M. Nausea and vomiting in early pregnancy. BMJ clinical evidence. 2014;2014:1405.

32. Niebyl JR. Nausea and vomiting in pregnancy. New England Journal of Medicine. 2010;363(16):1544-50.

33. Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016(5).

34. Koren G, Hankins GD, Clark S, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, et al. Effectiveness of doxylamine-pyridoxine for morning sickness. 2016.

35. Gill SK, Einarson A. The safety of drugs for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy. Expert opinion on drug safety. 2007;6(6):685-94.

36. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. New England Journal of Medicine. 2013;368(9):814-23.

37. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. Obstetrical & gynecological survey. 2006;61(4):255-68.

38. Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butler B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(2 Part 1):277-84.

39. McCarthy FP, Lutomski JE, Greene RA. Hyperemesis gravidarum: current perspectives. International journal of women's health. 2014:719-25.

40. Fejzo MS, Magtira A, Schoenberg FP, Macgibbon K, Mullin PM. Neurodevelopmental delay in children exposed in utero to hyperemesis gravidarum. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2015;189:79-84.

41. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. Nature. 2008;454(7203):428-35.

42. Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget. 2017;9(6):7204.

43. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell. 2010;140(6):805-20.

44. Ratan ZA, Haidere MF, Costa JJ, Runa NJ, Hosseinzadeh H, Cho JY. Overview of inflammation. Recent Advancements in Microbial Diversity: Elsevier; 2022. p. 29-51.

45. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. Cell. 2010;140(6):871-82.

46. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. Nature medicine. 2019;25(12):1822-32.

47. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. Journal of Leucocyte Biology. 2007;81(1):1-5.

48. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. Cell. 2010;140(6):771-6.

49. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. Chest. 2000;118(2):503-8.

50. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2014;6(10):a016295.

51. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Annual review of immunology. 2001;19(1):683-765.

52. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. Immunity. 2000;12(2):121-7.

53. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. Nature. 2014;510(7503):92-101.

54. Dennis EA, Norris PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. Nature Reviews Immunology. 2015;15(8):511-23.

55. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. Nature immunology. 2010;11(9):785-97.

56. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. Antioxidants & redox signaling. 2014;20(7):1126-67.

57. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. Bratislavske lekarske listy. 2001;102(1):5-14.

58. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. International archives of medicine. 2012;5(1):1-6.

59. Bain BJ. Blood cells: a practical guide: John Wiley & Sons; 2021.

60. Liu X, You Z, Luo W, Xiong J, Wang G. Blood cells and hematological parameters of Chiala mountain salamander, Batrachuperus karlschmidti (Urodela, Hynobiidae). PeerJ. 2023;11:e15446.

61. Kolaczkowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nature reviews immunology. 2013;13(3):159-75.

62. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. Signal transduction and targeted therapy. 2020;5(1):33.

63. Italiani P, Boraschi D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. Frontiers in immunology. 2014;5:514.

64. Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. Nature Reviews Immunology. 2011;11(4):264-74.

65. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC research notes. 2017;10:1-4.

66. de Jager CP, Wever PC, Gemen EF, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber AB, van der Poll T, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. 2012.

67. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. Journal of the National Cancer Institute. 2014;106(6):dju124.

68. Cakir L, Aktas G, Enginyurt O, Cakir SA. Mean platelet volume increases in type 2 diabetes mellitus independent of HbA1c level. Acta Medica Mediterranea. 2014;30(2):425-8.

69. Grynoch T, MacKenzie K. Data and Code from. 2022.

70. Kuruçay D, Özmen ZC, Seyfikli Z, Erşan S. For Author.

71. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. Emergency medicine journal. 2015;32(7):531-4.

72. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, et al. The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis

and ankylosing spondylitis. Journal of clinical laboratory analysis. 2016;30(5):597-601.

73. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. Biochemical journal. 1996;318(1):1-14.

74. Akerstrom B. Lipocalins: unity in diversity. Biochim Biophys Acta. 2006;163:895.

75. Ganfornina MD, Gutiérrez G, Bastiani M, S D. A phylogenetic analysis of the lipocalin protein family. Molecular biology and evolution. 2000;17(1):114-26.

76. Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: structural and sequence overview. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology. 2000;1482(1-2):9-24.

77. Gasymov OK, Abduragimov AR, Yusifov TN, Glasgow BJ. Resolution of ligand positions by site-directed tryptophan fluorescence in tear lipocalin. Protein Science. 2000;9(2):325-31.

78. Schlehuber S, Skerra A. Lipocalins in drug discovery: from natural ligand-binding proteins to 'anticalins'. Drug discovery today. 2005;10(1):23-33.

79. Breustedt DA, Schönfeld DL, Skerra A. Comparative ligand-binding analysis of ten human lipocalins. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics. 2006;1764(2):161-73.

80. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. Molecular cell. 2002;10(5):1033-43.

81. Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer. 2012;1826(1):129-69.

82. Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. New England Journal of Medicine. 2006;354(24):2552-63.

83. Devireddy LR, Hart DO, Goetz DH, Green MR. A mammalian siderophore synthesized by an enzyme with a bacterial homolog involved in enterobactin production. Cell. 2010;141(6):1006-17.

84. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. Journal of Biological Chemistry. 1993;268(14):10425-32.

85. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. Genomics. 1997;45(1):17-23.

86. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, Moses MA. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): modulation of MMP-9 activity by NGAL. Journal of Biological Chemistry. 2001;276(40):37258-65.

87. Paragas N, Qiu A, Zhang Q, Samstein B, Deng S-X, Schmidt-Ott KM, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. Nature medicine. 2011;17(2):216-22.

88. Devireddy LR, Teodoro JG, Richard FA, Green MR. Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation. Science. 2001;293(5531):829-34.

89. Yang J, Goetz D, Li J-Y, Wang W, Mori K, Setlik D, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. Molecular cell. 2002;10(5):1045-56.

90. Flo TH, Smith KD, Sato S, Rodriguez DJ, Holmes MA, Strong RK, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestrating iron. Nature. 2004;432(7019):917-21.

91. Borkham-Kamphorst E, Drews F, Weiskirchen R. Induction of lipocalin-2 expression in acute and chronic experimental liver injury moderated by pro-inflammatory cytokines interleukin-1β through nuclear factor-κB activation. Liver International. 2011;31(5):656-65.

92. Yang J, Mori K, Li JY, Barasch J. Iron, lipocalin, and kidney epithelia. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2003;285(1):F9-F18.

93. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, Sweeney G, Zhang J, Tso AW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans. Clinical chemistry. 2007;53(1):34-41.

94. Yan Q-W, Yang Q, Mody N, Graham TE, Hsu C-H, Xu Z, et al. The adipokine lipocalin 2 is regulated by obesity and promotes insulin resistance. Diabetes. 2007;56(10):2533-40.

95. Ruszała M, Niebrzydowska M, Pilszyk A, Kimber-Trojnar Ż, Trojnar M, Leszczyńska-Gorzelak B. Novel biomolecules in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(21):11578.

96. Barasch J, Hollmen M, Deng R, Hod EA, Rupert PB, Abergel RJ, et al. Disposal of iron by a mutant form of lipocalin 2. Nature Communications. 2016;7(1):12973.

97. Ferreira AC, Dá Mesquita S, Sousa JC, Correia-Neves M, Sousa N, Palha JA, et al. From the periphery to the brain: Lipocalin-2, a friend or foe? Progress in neurobiology. 2015;131:120-36.

98. Zhang Z-X, Peng J, Ding W-W. Lipocalin-2 and intestinal diseases. World Journal of Gastroenterology. 2024;30(46):4864.

99. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. Journal of the American Society of Nephrology. 2003;14(10):2534-43.

100. Hanai J-i, Mammoto T, Seth P, Mori K, Karumanchi SA, Barasch J, et al. Lipocalin 2 diminishes invasiveness and metastasis of Ras-transformed cells. Journal of Biological Chemistry. 2005;280(14):13641-7.

101. Fernández CA, Yan L, Louis G, Yang J, Kutok JL, Moses MA. The matrix metalloproteinase-9/neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex plays a role in breast tumor growth and is present in the urine of breast cancer patients. Clinical Cancer Research. 2005;11(15):5390-5.

102. Yang J, Moses MA. Lipocalin 2: a multifaceted modulator of human cancer. Cell cycle. 2009;8(15):2347-52.

103. Hong S, Lee JE, Kim YM, Park Y, Choi J-W, Park KH. Identifying potential biomarkers related to pre-term delivery by proteomic analysis of amniotic fluid. Scientific Reports. 2020;10(1):19648.

104. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, Buemi M. Second trimester neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential prediagnostic marker of preeclampsia. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2008;87(12):1370-3.

105. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, Group NM-aI. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. American journal of kidney diseases. 2009;54(6):1012-24.

106. Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock. Critical care medicine. 2008;36(4):1297-303.

107. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. Journal of the American college of cardiology. 2010;55(19):2062-76.

108. Gillispie V, Longo S. Hyperemesis gravidarum. Evidence-based Obstetrics and Gynecology. 2019:225-32.

109. Miller D, Gershater M, Slutsky R, Romero R, Gomez-Lopez N. Maternal and fetal T cells in term pregnancy and preterm labor. Cellular & Molecular Immunology. 2020;17(7):693-704.

110. Rayego-Mateos S, Marquez-Expósito L, Rodrigues-Diez R, Sanz AB, Guiteras R, Doladé N, et al. Molecular mechanisms of kidney injury and repair. International journal of molecular sciences. 2022;23(3):1542.

111. Yildirim S, YILMAZ KA, Altuntaş N, Tekin Y. Relationship between combined systemic inflammatory indices with presence and severity of hyperemesis gravidarum. European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2023;27(18).

112. Akar S, Gul A, Çintesun FNI, Sahin G, Ezveci H, Akyürek F, et al. Subclinical inflammation markers in hyperemesis gravidarum and ketonuria: A case–control study. Journal of laboratory physicians. 2019;11(02):149-53.

113. Oğlak SC, Obut M. The role of systemic inflammatory markers in the diagnosis of hyperemesis gravidarum. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi. 2020;7(3):124-7.

114. Adıgüzel FI, Altınkaya S, Kükrer S, Nessar AZ, Uysal G, Adıgüzel C. Determination of the relationships between hyperemesis gravidarum and systemic inflammation markers: a case–control study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2025;25(1):1-6.

115. as an Allograft P. Immunology of Pregnancy. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice E-Book. 2008:87.

116. Kan E, Emektar E, Corbacioglu K, Safak T, Sariaydin T, Cevik Y. Evaluation of relationship between inflammatory markers and hyperemesis gravidarum in patients admitted to emergency department. The American journal of emergency medicine. 2020;38(2):292-5.

117. TH F. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestrating iron. Nature. 2004;432:811-3.

118. Roger E, Boutin L, Chadjichristos CE. The role of connexin 43 in renal disease: insights from in vivo models of experimental nephropathy. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(21):13090.

119. Kim SM, Park JS, Norwitz ER, Jung HJ, Kim BJ, Park C-W, et al. Circulating levels of neutrophil gelatinase–associated lipocalin (NGAL) correlate with the presence and severity of preeclampsia. Reproductive sciences. 2013;20(9):1083-9.

120. Sushma KS. Study of Second Trimester Serum Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin in the Prediction of Preeclampsia and IUGR: Rajiv Gandhi University of Health Sciences (India); 2017.

121. Chen Z, Huang H, Hu J, Wang S, Xia L. Circulating neutrophil gelatinase-associated lipocalin and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology. 2021;48(5):1206-14.

122. Schröder SK, Gasterich N, Weiskirchen S, Weiskirchen R. Lipocalin 2 receptors: facts, fictions, and myths. Frontiers in Immunology. 2023;14:1229885.

123. Madendağ İÇ, Şahin ME, Madendağ Y, Şahin E, Karakükçü Ç. Effect of hyperemesis gravidarum on maternal renal health: An investigation of the levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in maternal serum. Journal of Surgery and Medicine. 2019;3(12):848-51.